

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2022

THESES 2022/TOU3/2018

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

LAPEBIE CHARLOTTE

PHARMACORESISTANCE AUX ANTITUBERCULEUX :

SUIVI ET OPTIMISATION DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS A L'OFFICINE

2022

Directeur de thèse : Guet-Revillet Hélène

JURY

Président : Pasquier Christophe

1er assesseur : Guet-Revillet Hélène

2ème assesseur : Le Grusse Jean

3ème assesseur : Vergne Bernadette

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERAEEVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Je tiens tout d'abord à vous remercier Madame **GUET-REVILLET Hélène** de m'avoir accompagnée dans la rédaction de cette thèse et pour tous vos précieux conseils sur ce travail. Un grand merci pour votre gentillesse, votre disponibilité, votre réactivité et pour le temps que vous m'avez consacré.

Merci Monsieur **PASQUIER Christophe** d'avoir accepté d'être le président du jury pour cette thèse. Je vous remercie de me faire cet honneur et vous remercie également pour vos enseignements très formateurs durant mon cursus universitaire.

Je remercie également Monsieur **LE GRUSSE Jean** pour avoir accepté de faire partie du jury de thèse. C'est un privilège pour moi de vous avoir ici aujourd'hui. Un grand merci.

Merci à Mme **VERGNE Bernadette**, docteur en pharmacie à Castanet Tolosan, d'avoir accepté de juger mon travail. Un grand merci de m'avoir donné la possibilité de travailler avec vous, de m'avoir appris (et) à aimer mon métier. Merci pour toute la confiance que vous m'avez accordée.

Aux officines,

Un grand merci aux pharmacies qui ont su m'accueillir, m'initier à la pratique officinale avec autant de gentillesse, et d'avoir partagé leur expérience afin de me former et d'être la pharmacienne que je suis aujourd'hui.

Un grand merci à toute l'équipe de la **pharmacie Popineau-Vergne** pour m'avoir aidée à me perfectionner dans mon nouveau métier. Ce fut une année riche qui m'aura permis de confirmer mon envie d'exercer en officine. Vous êtes une équipe en or, c'était un bonheur de travailler avec vous.

A Papa et Thomas,

Papa, et toto de simples remerciements ne suffisent pas pour vous exprimer toute ma gratitude. Une chose est sûre, c'est que sans vous je n'y serais jamais arrivée. Merci à vous deux de m'avoir supportée et soutenue durant ces années de stress. Je n'oublierai jamais que vous aviez été les seuls à croire en moi. Et oui personne ne croyait en moi, mais **Papa** c'est grâce à ta force, à tes encouragements et cette

détermination dont j'ai hérité de toi que j'en suis là aujourd'hui. Je suis fière d'être ta fille, fière d'être forte comme toi. Merci d'être toi.

Mon frérot d'amour, merci d'avoir été le frère que tu es, de m'avoir donné l'exemple, d'avoir été toujours là pour moi. Mais surtout merci de m'avoir supportée pendant ces 27 années (ne croit pas, ça m'a demandé un effort de te supporter aussi). Tu es une source de motivation et d'inspiration pour moi. Surtout ne change pas.

Et puis je tiens à remercier ma belle-sœur, **Julie** pour sa gentillesse et son soutien. Julie tu es comme ma sœur, et j'espère qu'un jour tu auras la chance de porter le nom 'LAPEBIE'. Un grand merci à vous deux d'avoir illuminé ma vie en donnant naissance au plus mignon des petits chats. C'est grâce à vous que je suis venue vivre sur Bordeaux, une nouvelle petite vie bordelaise dans laquelle je suis épanouie et je ne vous en remercierai jamais assez.

Vous êtes ma famille, ma vie, et je vous aime.

A ma famille,

Ma petite famille de Bordes, de Lescar, de Buros et de Coaraze, je vous remercie pour votre soutien et tout ce que vous avez fait pour moi depuis ma naissance. Merci pour tous ces moments de joie et de partage. Merci de m'accueillir toujours aussi chaleureusement lors de mes venues. Vous êtes une richesse inestimable. Un merci pour ma cousine **Manu**, pour ta gentillesse, ton soutien et ta bienveillance digne d'une grande sœur.

Je tiens également à remercier ma chère et tendre **tatie Gene**, qui a su me supporter durant toutes ces années, dans les moments de joies comme dans les périodes de stress et de doute. Merci de ta gentillesse, pour ton soutien et ta patience. Un grand merci pour tout l'amour maternel que tu m'as apporté.

Je réserve une pensée pour **Mamie Marcelle**, pour m'avoir donné la force et le courage de devenir pharmacienne. Depuis toujours tu me disais que je finirai pharmacienne. Je sais que tu aurais aimé être avec nous aujourd'hui pour me voir accomplir cette si belle réussite professionnelle, mais j'espère que tu me vois depuis tout là-haut et que tu es fière de moi comme tu l'as toujours été.

A mes amis d'enfance,

Flo et Jo, mes amis de longue date, malgré les aléas de la vie, nous avons réussi à garder contact et à se revoir toutes ces années. Merci d'avoir cru en moi dès le début. Merci pour ces moments de vie que nous avons partagés depuis le collège. Je vous souhaite d'être heureux. Merci à vous deux pour cette si belle amitié, vous êtes essentiels à ma vie.

Cécile merci de me faire l'honneur de ton amitié depuis une dizaine d'années. Par ton humour, par ton charisme et par ta bonne humeur, merci d'avoir été là pour moi et pour tous ces beaux moments de vie sur Toulouse, Nay et sans oublier ceux de la côte EST.

Et puis merci à **Pommé, La Pompe, Ladesb et Somde** pour votre bonne humeur, pour votre débilité et votre connerie. Merci à vous pour toutes ces férias mémorables, pour tous ces moments passés ensemble. Merci pour votre amitié, je n'oublie rien.

A mes amis de PACES,

Maele, Lauriane et Léa avec qui j'ai tissé des liens très forts. Merci d'avoir rendu ces deux années agréables grâce à tous ces bons moments passés ensemble. Je pense bien à vous, même si nous avons pris des directions différentes.

A mes amis de pharma,

Sans grande surprise, je tiens à remercier ma petite team de pharma, avec laquelle, grâce à vous, j'ai vécu les plus belles années de ma vie. Merci à vous **les MICHS (Clara et Alex), les Saucisses (Lucie et Mathilde), Chloé, Malaury, Isabelle et Johan**. Merci pour tous ces moments de vie exceptionnels sur Toulouse par ces innombrables soirées depuis le Donjon jusqu'au Bazar, sans oublier le Black Lion. Merci pour tous ces fous rires, pour votre soutien, votre présence, pour tous ces moments partagés ensemble. Merci d'avoir été là dans les meilleurs comme les pires moments. Vous êtes des personnes incroyables qui font mon bonheur au quotidien.

Petit mot doux pour ma binôme **Malau**. Merci pour tous ces moments de complicité, de connerie et de folie partagé en TP. Merci pour ta joie de vivre communicative et ton petit grain de folie.

Je tiens tout particulièrement à te remercier ma petite **Sauze d'amour**, mon acolyte, mon binôme de vie, de fête, de connerie, et j'en passe. Merci pour ta gentillesse, ta bonne humeur, ta folie et merci de

m'avoir supportée pendant toutes ses années de pharma. Mes années d'études n'auraient pas eu la même saveur sans notre amitié. Je ne parle même pas des innombrables soirées toutes les deux, qui n'étaient peut-être pas les plus intelligentes, mais sûrement les meilleures. Ou encore notre séjour à Amsterdam... On s'est toujours soutenues l'une comme l'autre, dans les meilleurs comme dans les pires moments. Tu es devenue bien plus qu'une simple amie, tu es devenue ma meilleure amie.

Et puis je ne peux pas clore ce paragraphe sans te remercier mon **p'tit Jojo**. Merci d'avoir toujours été là pour moi tout au long de ces années. Merci pour ta bonne humeur, pour tous ces moments de rigolade, pour toutes ces soirées mémorables (parfois floues) et toutes nos soirées pizza. Au fil de ces années, tu as pris de l'importance dans ma vie et je te considère comme mon frère. Je te souhaite plein de bonheur dans cette nouvelle vie de marié, auprès d'Adeline. Je vous souhaite plein d'amour et de joie. Tu le mérites.

Manon et Sarah, vous êtes deux très belles rencontres de mes années pharmacie. Merci pour tous ces moments festifs passés en votre compagnie, notamment ce weekend de folie à la fête des vendanges de Banyuls ou toutes ces soirées toulousaines. Merci pour cette si belle amitié.

Un immense merci à vous mes amis de Pharma, pour avoir fait de ces 6 années de fac, une véritable partie de plaisir. Malgré la distance qui nous sépare aujourd'hui, cette vie étudiante de folie n'est que le début d'une longue et grande histoire d'amitié.

Vous êtes de véritables piliers sur qui je pourrai toujours compter.

Je vous aime les copains !

A maman,

Et puis je tiens à finir ces remerciements par la principale concernée, celle pour qui je me suis toujours battue, celle qui m'a donné la vie, celle qui m'a donné cette force et surtout celle que je veux rendre fière aujourd'hui avec le choix de cette thèse. Et oui Maman c'est bien de toi que je parle. Tu n'es malheureusement pas présente en ce jour, mais je sais que tu es là, tout près, à m'écouter, fière de ta fille. Sache qu'il n'y a pas une seule seconde qui passe sans que je pense à toi. Tu es mon modèle, tu es mon tout. Je te garde une place bien au chaud, tout proche de mon petit cœur. Tu nous manques. Je t'aime Maman.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	4
TABLE DES MATIERES	8
TABLE DES ILLUSTRATIONS	13
ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION	17
PARTIE I : LA TUBERCULOSE PULMONAIRE	19
I. Les données épidémiologiques	20
1.1. Un problème mondial de santé publique	20
1.1.1. Incidence	20
1.1.2. Morbidité/Mortalité	21
1.1.3. Une stratégie pour mettre fin à la tuberculose	22
1.2. En France : une faible incidence	23
II. Histoire de la maladie	25
2.1. Bactériologie	26
2.2. Mode de transmission	27
2.3. Facteurs de risque	27
2.4. Physiopathologie	28
2.4.1. Installation dans l'arbre trachéo-bronchique	28
2.4.2. Du macrophage au granulome	28
2.4.3. La maturation du granulome	28
2.4.4. L'évolution du granulome	29
2.4.5. Synthèse	30
2.5. Complication de la tuberculose	31
2.6. Tuberculose extra-pulmonaire	32
III. Diagnostic de la tuberculose pulmonaire	33
3.1. Primo infection	33
3.1.1. Clinique	33
3.1.2. Tests immunologiques	33
a) <i>Intradermo-réaction ou IDR</i>	33
b) <i>Test de détection de l'interféron gamma ou IDR</i>	35
3.1.3. Radiographie thoracique	37
3.2. Tuberculose maladie	37

3.2.1. Clinique	37
3.2.2. Radiographie du thorax	38
3.2.3. Examen bactériologique	38
3.2.4. Tests de sensibilité aux antituberculeux	42
a) <i>Tests génotypiques de sensibilité aux antituberculeux</i>	42
b) <i>Tests phénotypiques de sensibilité aux antituberculeux</i>	43
IV. Prise en charge	44
4.1. Isolement	44
4.2. Déclaration obligatoire	44
4.3. Traitements	45
4.3.1. A la découverte d'antituberculeux	45
4.3.2. Principes	45
4.3.3. Médicaments de première ligne	46
a) <i>Isoniazide</i>	46
b) <i>Rifampicine</i>	48
c) <i>Pyrazinamide</i>	49
d) <i>Ethambutol</i>	50
e) <i>Association d'antituberculeux à doses fixes</i>	51
4.3.4. Schéma thérapeutique	51
a) <i>Schéma standard</i>	51
b) <i>Cas de tuberculose latente</i>	53
c) <i>Cas particuliers</i>	53
4.3.5. Autre traitement : les corticoïdes	55
4.4. Prévention	55
4.4.1. Enquête d'entourage	55
4.4.2. Dépistage	56
4.4.3. Renforcer les stratégies de prévention	57
4.5. Vaccination	57
4.5.1. Vaccin BCG	57
a) <i>Administration</i>	57
b) <i>Efficacité</i>	58
c) <i>Contre-indications</i>	58
d) <i>Complications</i>	58
4.5.2. Vaccin dans la population mondiale	59
4.5.3. Le vaccin en France	59
4.5.4. Recherche et innovation de nouveaux vaccins	60

PARTIE II : LA TUBERCULOSE RESISTANTE	61
I. Qu'est-ce que la tuberculose résistante ?	62
1.1. Généralités	62
1.2. Causes	62
1.3. Tuberculose résistante : définitions	63
II. Epidémiologie : tuberculose MDR et XDR	64
2.1. Au niveau mondial	64
2.2. Sur le territoire français	65
III. Résistances du Bacille de Koch	66
3.1. Résistances naturelles	66
3.2. Résistances acquises	67
3.3. Mécanisme d'émergence	67
IV. Traitements	68
4.1. Antituberculeux de deuxième ligne	70
4.1.1. Groupe A	70
a) <i>Fluoroquinolones</i>	70
b) <i>Bédaquiline</i>	71
c) <i>Linézolide</i>	73
4.1.2. Groupe B	75
a) <i>Cyclosérine</i>	75
b) <i>Clofazimine</i>	75
4.1.3. Groupe C	76
a) <i>Délamanide</i>	76
b) <i>Carbapénèmes</i>	77
c) <i>Aminosides</i>	77
d) <i>Ethionamide et Prothionamide</i>	79
e) <i>Acide Para-amino-salicylique</i>	80
4.2. Diagnostic et prévention dans la tuberculose résistante	80
4.2.1. Tests moléculaires dans le dépistage des résistances	80
a) <i>Tests de dépistage à la rifampicine et l'isoniazide</i>	81
b) <i>Tests de dépistage aux antituberculeux de deuxième ligne</i>	82
4.2.2. Conduite de dépistage dans le cas de tuberculose résistante	83
4.3. Schémas thérapeutiques	83
4.3.1. Construction d'un schéma thérapeutique pour une tuberculose résistante	83
a) <i>Anciennes recommandations (avant 2020)</i>	83
b) <i>Nouvelles recommandations de l'OMS en 2020</i>	85
c) <i>Recommandations en France</i>	89

4.3.2. Mise en place d'un traitement préventif et tuberculose pharmaco-résistante	90
4.3.3. Cas particuliers	90
a) <i>Grossesse</i>	90
b) <i>Enfant</i>	90
4.4. Traitements chirurgicaux	91
4.5. Résistances croisées	92
4.6. A la recherche de nouveaux traitements	92
V. Suivi et surveillance	93
5.1. Bilan initial	93
5.2. Evaluation de l'efficacité et de la tolérance	94
5.2.1. Suivi clinique	94
5.2.2. Surveillance de l'imagerie	94
5.2.3. Suivi biologique	95
5.2.4. Surveillance bactériologique	95
5.2.5. Autres surveillances	96
5.3. Prise en charge des effets indésirables	97
5.3.1. Les effets indésirables	97
5.3.2. Traitements correcteurs	98
a) <i>Toxicités digestives et hépatiques</i>	98
b) <i>Néphrotoxicités</i>	99
c) <i>Ototoxicités</i>	99
d) <i>Toxicités neuropsychologiques</i>	99
e) <i>Toxicités cardiaques</i>	101
f) <i>Autres toxicités</i>	101

PARTIE III : ACCOMPAGNEMENT EN OFFICINE DU PATIENT TUBERCULEUX TOUT AU LONG DE SON PARCOURS

DE SOIN	102
I. Le pharmacien d'officine	103
1.1. Les droits et lois : profession de la pharmacie d'officine	103
1.1.1. Code de la santé publique	103
1.1.2. Code de déontologie	104
1.2. Rôle du pharmacien dans la tuberculose	105
1.3. L'entretien pharmaceutique	107
II. La thérapie sous observation directe ou DOT : optimisation de l'administration des antituberculeux	108
2.1. En quoi consiste la DOT ?	108
2.2. Objectifs	108
2.2.1. Améliorer l'observance du patient	109

2.2.2. Non observance	109
2.3. Mise en place	110
2.3.1. Recueil initial	110
2.3.2. Planification d'une DOT	110
2.3.3. La personne désignée	111
2.3.4. Cas de non venue au rendez-vous	111
2.4. Un avenir vers le VOT ou traitement observé par vidéo ?	111
III. Le pharmacien d'officine : peut-il jouer un rôle important dans la DOT ?	112
3.1. Matériels et méthodes	113
3.2. Présentation de l'enquête	113
3.3. Résultats	113
3.3.1. Information sur les participants	113
3.3.2. Nombre de cas de tuberculose	114
3.3.3. Connaissance de la pathologie	114
3.3.4. Place du pharmacien dans la prise en charge	115
3.4. Discussion et interprétation des résultats	117
3.5. Limites de l'étude	118
CONCLUSION	119
BIBLIOGRAPHIE	120
ANNEXES	132
SERMENT GALIEN	138

TABLES DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Estimation du taux d'incidence de la tuberculose dans le monde en 2020
- Figure 2 : Estimation du taux de mortalité chez les personnes séronégatives dans le monde en 2020
- Figure 3 : Nombre de cas déclarés et taux de déclaration de la tuberculose (pour 100 000 habitants) en France
- Figure 4 : Nombre de cas et taux de déclaration de la tuberculose par région en France en 2020
- Figure 5 : Taux de déclaration de la tuberculose par lieu de naissance en France
- Figure 6 : Composition et évolution du granulome tuberculeux
- Figure 7 : Représentation schématique d'une caverne
- Figure 8 : Histoire de la maladie
- Figure 9 : Coloration de Zielh-Neelsen (x1000)
- Figure 10 : Coloration à l'Auramine (x400)
- Figure 11 : Mécanisme d'action de l'isoniazide
- Figure 12 : Métabolisme de l'isoniazide
- Figure 13 : Schéma standard du traitement de la tuberculose sensible chez l'adulte
- Figure 14 : Incidence estimée de la tuberculose MDR en 2019 pour les pays comptant au moins 1000 cas
- Figure 15 : Nombre de cas annuels de tuberculoses MDR, en France
- Figure 16 : Structure de la paroi des mycobactéries
- Figure 17 : Mécanisme aboutissant à la sélection d'un mutant résistant à un antituberculeux
- Figure 18 : Mécanisme d'action du Linézolide
- Figure 19 : Répartition des participants selon leur profession
- Figure 20 : Répartition des réponses à la question " Avez-vous ou avez-vous eu récemment des patients tuberculeux ? "
- Figure 21 : Répartition des réponses à la question " comment estimeriez-vous vos connaissances concernant la tuberculose ? "
- Figure 22 : Répartition des réponses à la question " Pensez-vous que les pharmaciens officinaux devraient s'impliquer davantage dans la prise en charge du patient tuberculeux ? "
- Figure 23 : Nombre de réponses concernant le ou les domaines dans lequel ou lesquels le pharmacien devrait s'impliquer davantage dans la prise en charge du patient tuberculeux
- Figure 24 : Répartition des réponses à la question " Pensez-vous que la DOT soit réalisable en officine
- Figure 25 : Répartition des réponses à la question " Quelles sont les raisons pour lesquelles vous pourriez être réticent à cette pratique en officine ? "

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : Interprétation de l'IDR
- Tableau 2 : Différents groupes d'antituberculeux selon l'OMS en 2020

LISTE DES ANNEXES

- Annexe 1 : Masques chirurgicaux et appareils de protection respiratoire
- Annexe 2 : Fiche de déclaration obligatoire - Tuberculose
- Annexe 3 : Questionnaire : Enquête pharmacien - Tuberculose

LISTE DES ABREVIATIONS

- ADN = Acide désoxyribonucléique
- ALAT = Alanine aminotransférase
- AMM = Autorisation de Mise sur le Marché
- ARN = Acide ribonucléique
- ARS = Agence régionale de santé
- ASAT = Aspartate aminotransférase
- ATPase = Adénosine triphosphatase
- ATU = Autorisation temporaire d'utilisation
- BAAR = Bacilles acido-alcool-résistants
- BCG = Vaccin bilié de Calmette et Guérin
- BK = Bacille de Koch
- CLAT = Centre de lutte antituberculeuse
- Cmax = Concentration maximale
- Cmin = Concentration minimale
- CMI = Concentration minimale inhibitrice
- CNR-MyRMA = Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux
- Cyp3A4 = Cytochrome 3A4
- DOT = Direct observed therapy ou thérapie sous observation directe
- ECG = Electrocardiogramme
- EMB = Ethambutol
- FQ = Fluoroquinolone
- HAS = Haute autorité de santé
- HCSP = Haut conseil de la santé publique
- HTA = Hypertension artérielle
- IDR = Intradermoréaction
- IGRA = Interferon gamma release assays
- IM = Intramusculaire
- INH = Isoniazide
- IRS = Inhibiteur de la recapture de la sérotonine
- ITL = Infection tuberculose latente
- IV = Intraveineuse
- LJ = Lowenstein-Jensen
- LZD = Linézolide
- MDR = Tuberculose multirésistante
- NADH = Nicotinamide adénine dinucléotide
- NFS = Numération formule sanguine
- OMS = Organisation mondiale de la santé
- ONU = Organisation des nations unies
- PAS = Acide Para-aminosalicylique

- PCR = Polymerase chain reaction ou réaction de polymérisation en chaîne
- PDR = Tuberculose poly-résistante
- PZN = Pyrazinamide
- RCP = Résumé des caractéristiques du produit
- RIF = Rifampicine
- SIDA = Syndrome d'immunodéficience acquise
- TDM = Tomodensitométrie
- TNFalpha = Tumor necrosis factors alpha
- TSH = Thyroid stimulating hormone ou hormone thyroïdienne
- XDR = Tuberculose Ultrarésistante

INTRODUCTION

La tuberculose est l'une des dix premières causes de décès dans le monde. C'est une maladie infectieuse de première importance avec plus de 10 millions de cas chaque année. Elle touche surtout les pays défavorisés (pays à faibles et moyens revenus). L'agent responsable est *Mycobacterium tuberculosis*, plus communément connu sous le nom de Bacille de Koch (ou BK). Il se transmet par voie aérienne. Un quart de la population mondiale est infectée par cet agent. Dans la majorité des cas, les patients infectés par le BK ne vont pas développer de tuberculose maladie. Celle-ci touche essentiellement les poumons. On parle donc de tuberculose pulmonaire. Mais elle peut aussi toucher d'autres organes. On parle alors de tuberculose extra pulmonaire. Grâce à un diagnostic rapide et un traitement bien conduit, la plupart des personnes qui développent la tuberculose guérissent.

Des progrès ont été accomplis au cours des dix dernières années. Néanmoins, la tuberculose reste une urgence sanitaire au niveau mondial du fait de l'ampleur de l'épidémie mais aussi à cause de l'émergence de bacilles résistants aux antibiotiques. Le traitement de la tuberculose est fondé sur l'administration de plusieurs médicaments, pendant plusieurs mois. C'est un traitement long et lourd, menant parfois le patient à une inobservance de son traitement. Les conséquences de cette non observance sont désastreuses, avec l'apparition de souches résistantes, ainsi qu'une guérison retardée. Des efforts doivent être entrepris en impliquant davantage les différents professionnels de santé dans la prise en charge, afin d'améliorer l'accompagnement du patient dans son traitement.

Ces dernières années, le métier de pharmacien d'officine a évolué considérablement notamment dans l'accompagnement du patient dans sa prise en charge. Mais quelle place le pharmacien d'officine peut-il avoir dans ce parcours de soin ?

L'objectif de cette thèse est de rappeler et de réactualiser les données concernant la tuberculose résistante et de montrer que la pharmacie d'officine peut s'investir davantage dans l'accompagnement et la prise en charge de la tuberculose au quotidien des patients sous antituberculeux.

Dans un premier temps, ma thèse se consacrera à la présentation de la tuberculose en général. Il y sera traité les données épidémiologiques, l'histoire de la maladie et le mécanisme physiopathologique ainsi que le diagnostic. On s'attardera plus particulièrement sur la prise en charge, en détaillant les différents traitements et schémas thérapeutiques.

Dans un second temps, nous traiterons la tuberculose résistante tout en rappelant les mécanismes de résistance. Vous y retrouverez l'épidémiologie des tuberculoses MDR et XDR. Les différents traitements

de deuxième ligne seront détaillés ainsi que les schémas thérapeutiques. Cette partie se terminera par le suivi et la surveillance du patient tuberculeux.

Enfin dans un troisième temps, nous aborderons le rôle que le pharmacien peut apporter dans l'accompagnement du patient en s'appuyant sur une enquête que j'ai menée.

PARTIE I :
La tuberculose pulmonaire

I. Les données épidémiologiques :

La tuberculose est une maladie infectieuse fréquente dans le monde, mais sa distribution est hétérogène. Son incidence est établie à partir des notifications de cas de tuberculose maladie dans les pays. Ces données sont recueillies par l'OMS lors de collectes annuelles des données et sur les bases de données gérées par d'autres organismes multilatéraux.

1.1. Un problème mondial de santé publique : [1]

1.1.1. Incidence :

D'après l'OMS, environ dix millions de personnes ont présenté la tuberculose en 2020. Parmi ces dix millions, 56% des personnes étaient des hommes, 33% étaient des femmes et 11% étaient des enfants. La tuberculose est présente partout dans le monde mais l'incidence la plus forte se trouve en Afrique. Les continents qui cumulent le plus grand nombre de cas sont, par ordre décroissant, l'Asie du sud-est (43% des cas), l'Afrique (25% des cas) et le pacifique occidental (18% des cas). A noter que 86% des cas de tuberculoses sont concentrés dans 30 pays à forte endémie (figure 1). Le taux d'incidence a chuté considérablement dans les régions européennes et africaines entre 2015 et 2019. Depuis les années 2000, l'incidence mondiale tend à diminuer. Mais il faut noter une remontée du nombre de cas en 2020, attribuée aux conséquences de la pandémie Covid.

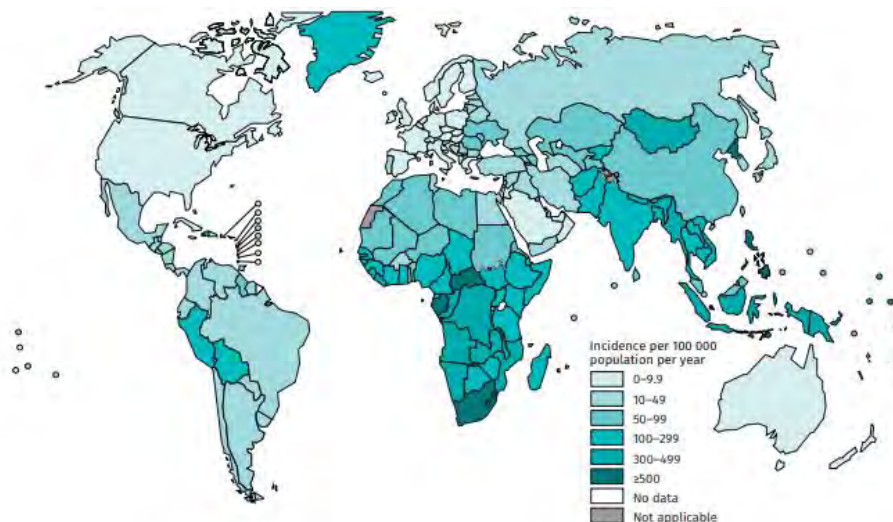


Figure 1 : Estimation du taux d'incidence de la tuberculose dans le monde en 2020 [1]

Les personnes vivant avec le VIH représentent 8% des cas de tuberculose. En effet, le risque de développer une tuberculose après rencontre avec le bacille de Koch, est dix-huit fois plus élevé chez les patients séropositifs que chez les patients séronégatifs. Les cas de co-infection tuberculose-VIH sont plus fréquents en Afrique.

1.1.2. Morbidité/ Mortalité :

En 2020, 1,5 millions de personnes, dont 214 000 personnes séropositives, sont décédées de la tuberculose dans le monde [1]. La mortalité varie considérablement d'un pays à un autre, avec 84% des décès survenus dans les régions africaines et Asie du sud-est (figure 2). Une réduction du nombre de décès est observée entre 2000 et 2019 avec une chute du taux de mortalité de 45% chez les séronégatifs et de 76% chez les séropositifs pour le VIH. [2] Cela est dû à une meilleure prévention et prise en charge de la tuberculose et du VIH. Cependant dans certains pays, la réduction du taux de décès est lente en raison d'un manque d'accès aux techniques diagnostiques et aux soins. Pour réduire le nombre de cas de tuberculose maladie, il faut agir par ailleurs sur la pauvreté, la dénutrition, le VIH, le diabète et le tabagisme.

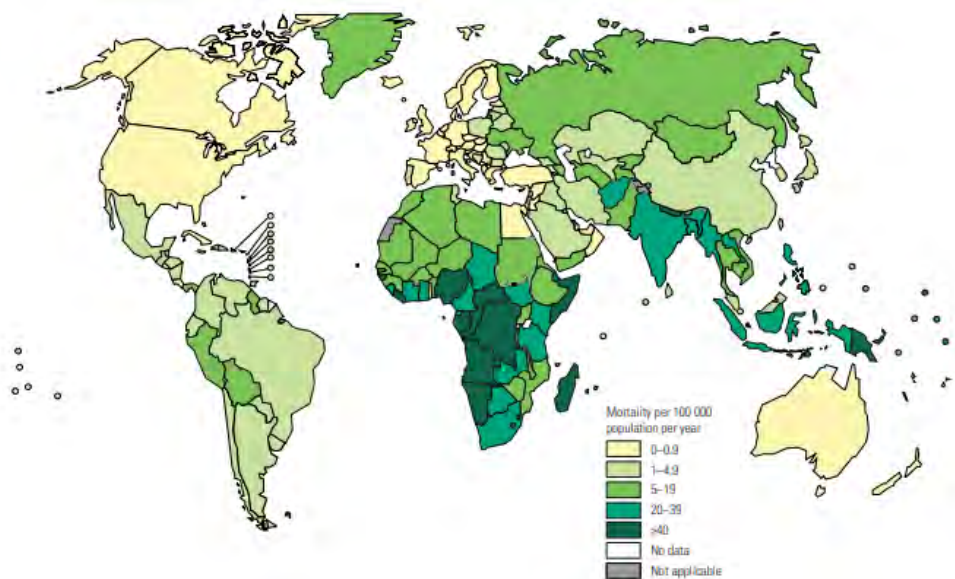


Figure 2 : Estimation du taux de mortalité chez les personnes séronégatives dans le monde en 2019 [2]

1.1.3. Une stratégie pour mettre fin à la tuberculose :

L'OMS avait pour objectif de réduire l'incidence mondiale de la tuberculose de 20% entre 2015 et 2020. A ce jour, cet objectif n'est pas atteint. On constate une réduction de seulement 9% avec de grandes disparités. La baisse atteignait 19% en Europe et 16% en Afrique alors qu'elle ne dépassait pas les 6% dans les pays du pacifique et les pays de méditerranée orientale. Quant au nombre de décès, il a diminué mais seulement de 14% pour un objectif qui était de 35% entre 2015-2020. Les taux de réduction en Europe et en Afrique sont encourageants avec une diminution de 31% et de 19% respectivement. Cette baisse est en partie due à une meilleure prise en charge du VIH et de la tuberculose, avec une meilleure couverture de prise en charge. [2]

Des retards par rapport aux objectifs sont observés dans d'autres domaines, dont la mise en place de traitement préventif et curatif, mais aussi le financement de la prise en charge et de la recherche.

1.2. En France : une faible incidence : [3]

La France est classée dans les pays de faible endémie. Cependant, malgré une baisse constante des cas notifiés de tuberculose depuis quelques années, de fortes incidences dans certains groupes et territoires de populations nécessitent une poursuite des actions de lutte et une plus grande vigilance.

En 2020, 4600 cas de tuberculose ont été déclarés soit 6,8 cas pour 100 000 habitants (légère augmentation entre 2016 et 2019) (Figure 3). Le nombre de cas et de taux de déclaration varient selon les régions avec un taux plus élevé en Guyane (22,2 cas/100 000), à Mayotte (15,1/100 000) et en Ile-de-France (14,3/100 000) (Figure 4).

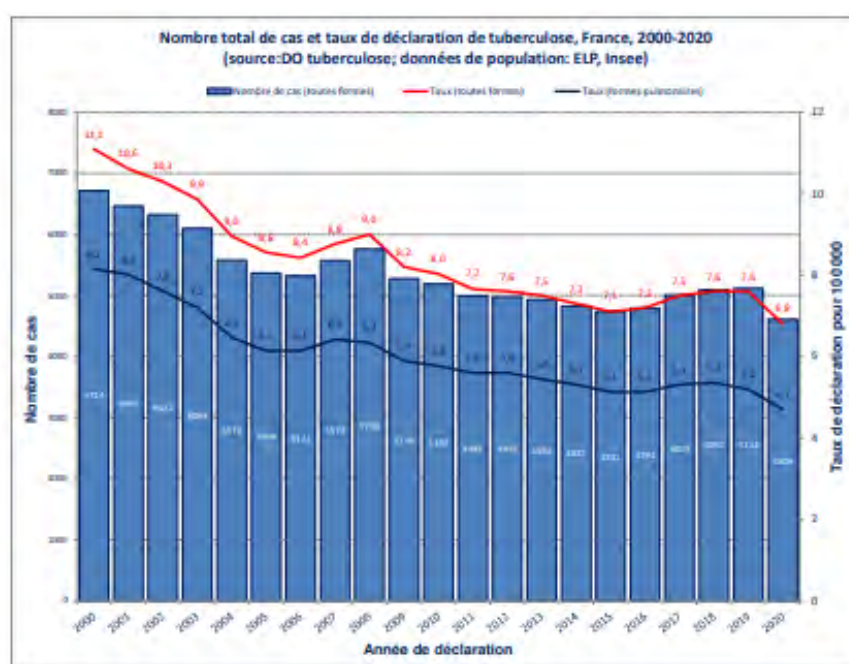


Figure 3 : Nombre de cas déclarés et taux de déclaration de tuberculose (pour 100 000 habitants) en France [3]

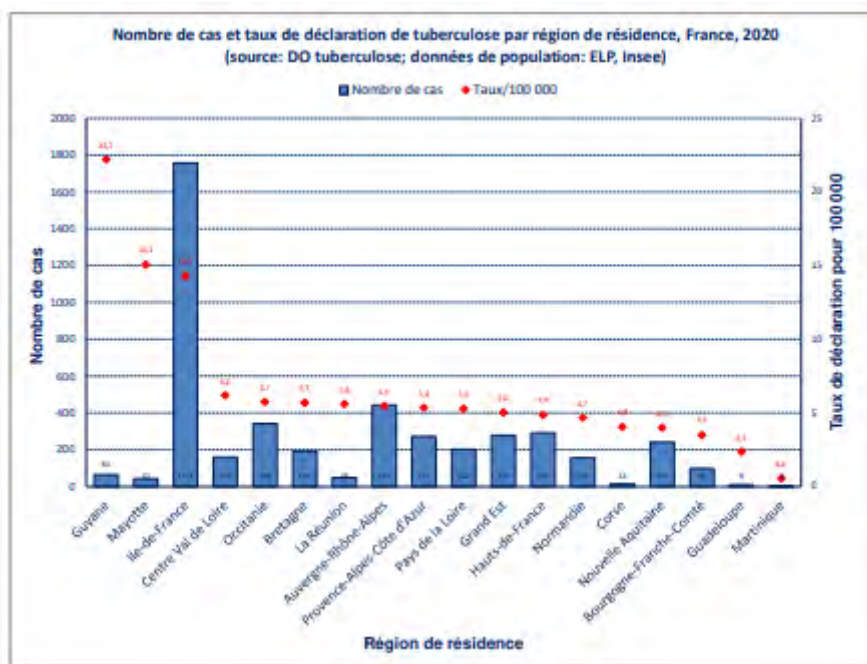


Figure 4 : Nombre de cas et de taux de déclaration de la tuberculose par région, en France 2020 [3]

Les cas se concentrent plus particulièrement chez les hommes et adultes jeunes de 20 à 39 ans, avec un âge médian de 38 ans. Une situation hétérogène marquée par d'importantes disparités a été constatée. Les groupes les plus atteints sont des populations pauvres, plus vulnérables socialement, qui ont du mal à se loger ou à accéder au système de soin. Le taux de déclaration est plus élevé chez les personnes nées à l'étranger avec 33,6/100 000 habitants (Afrique subsaharienne, Asie, Afrique du nord) que celle nées en France avec 2,4/100 000 (Figure 5). Cette fréquence élevée de tuberculose chez les migrants peut être expliquée par une réactivation de tuberculose acquise dans un pays de forte endémie, du fait du parcours migratoires et des conditions de vie dans le pays d'accueil parfois compliquées.

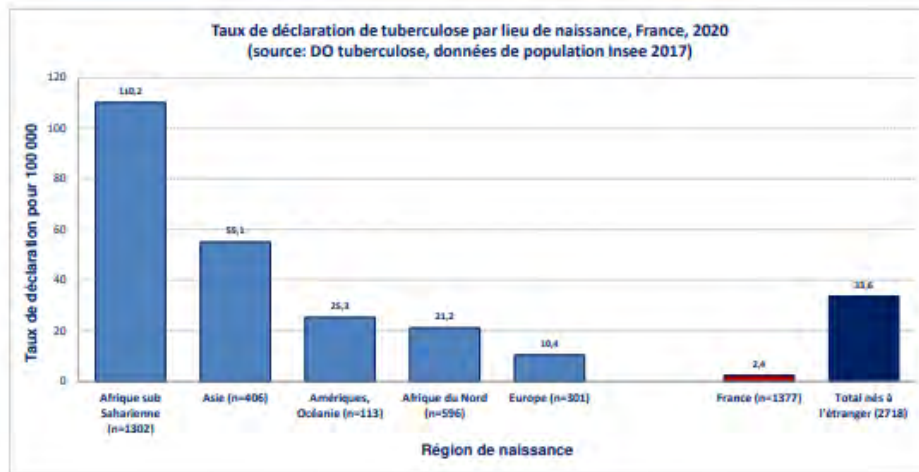


Figure 5 : Taux de déclaration de la tuberculose par lieu de naissance en France [3]

De plus, les personnes vivant en collectivité (centre d'hébergement, établissement pénitentiaire, établissement pour personnes âgées etc...) représentent 17% des cas. Le taux de déclaration est plus important dans la population sans domicile fixe avec un taux de 170/100 000. Ces groupes de populations accumulent de nombreux facteurs de risque socio-économiques et présentent un moindre accès et un moindre recours aux soins.

II. Histoire de la maladie :

La tuberculose existerait depuis des milliers d'années mais c'est au XIX^e siècle qu'elle fut l'objet de découvertes scientifiques. En 1865, il a été montré qu'il s'agissait d'une maladie inoculable à l'animal et transmissible d'un animal à l'autre. En 1882, Koch découvre et cultive le bacille responsable de la maladie. L'incidence augmente pendant la révolution industrielle en raison de l'augmentation de la population et des conditions de vie défavorables. Au XX^e siècle, l'incidence de la tuberculose diminue dans les pays développés grâce à une amélioration des conditions de vie, à l'apparition du premier vaccin et des premiers antituberculeux. Elle augmente de nouveau dans les années 80 en raison de la pandémie du VIH. [4]

2.1. Bactériologie : [5,6]

Les agents responsables de la tuberculose sont des mycobactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Ce complexe appartient à la classe des *Schizomycètes*, ordre des *Actinomycetales*, famille des *Mycobacteriaceae* et genre *Mycobacterium*. Ce complexe comprend les espèces suivantes : *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* et *bovis BCG*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canettii*. *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium pinnipedii* sont responsables de tuberculoses animales.

Mycobacterium tuberculosis est l'espèce la plus fréquente (plus de 95% des cas) mais on retrouve aussi *Mycobacterium bovis*, agent responsable de la tuberculose bovine, et *Mycobacterium africanum* (responsable de la moitié des cas de tuberculose en Afrique de l'Ouest).

Les mycobactéries sont des bacilles dits acido-alcool-résistants. Elles sont aérobies strictes et immobiles. Elles sont mises en évidence par la coloration de Ziehl-Neelsen, ce qui les distingue des autres types de bactéries. Grâce à leur paroi très riche en acides gras (acides mycoliques) et en lipides, elles sont résistantes à la décoloration par l'alcool et les acides. La composition riche en lipides de la paroi bloque l'entrée de certaines molécules et en particulier des antibiotiques dans la bactérie et par conséquent empêche l'action de ces molécules. Les mycobactéries sont des bactéries intracellulaires facultatives, c'est-à-dire que leur survie et leur multiplication peut avoir lieu dans le milieu extracellulaire comme dans le milieu intracellulaire.

L'autre particularité des mycobactéries est qu'elles ont un métabolisme très lent, avec une division toutes les 10 à 20h. Cette croissance très particulière explique le délai prolongé d'apparition des colonies de mycobactéries lorsqu'on les cultive.

2.2. Mode de transmission : [7,8,9]

L'infection fait suite à la pénétration du bacille par voie aérienne par l'intermédiaire de gouttelettes de Pflügge. Ce sont de très fines gouttelettes de sécrétions respiratoires aérosolisées émises par une personne infectée lors d'épisode de toux. En raison de leur petite taille, ces gouttelettes peuvent atteindre directement les alvéoles pulmonaires. Pour déclencher une infection, les bacilles doivent être ingérés par les macrophages alvéolaires qui sont les cellules cibles du BK.

2.3. Facteurs de risque : [9,10,11]

La tuberculose maladie est le résultat d'un déséquilibre entre la prolifération bactérienne et la capacité du système immunitaire de l'hôte.

Les facteurs de risques impliqués dans la survenue d'une infection sont :

- La dénutrition.
- Les âges extrêmes : enfant âgé de moins de 2 ans ou personne âgée.
- L'alcoolisme.
- Les conditions socio-économiques défavorables (précarité, milieu carcéral, pauvreté, proximité dans les foyers).
- Les séjours ou migrations d'une zone de forte endémie.
- L'immunodépression acquise (VIH/SIDA, immunodépression liée à une maladie ou/et la prise d'immunosuppresseurs, biothérapie anti-TN α , corticothérapie au long court).
- La richesse bacillaire de l'aérosol infectant, la durée et la répétition de l'exposition.

De plus, il est important de ne pas oublier le risque d'exposition au bacille, dans certaines professions, en particulier chez les professionnels de santé.

2.4. Physiopathologie : [9,11,12]

2.4.1. Installation dans l'arbre trachéo-bronchique :

Une fois les voies aériennes franchies, les particules contaminées vont venir se déposer dans l'arbre trachéo-bronchique. La majorité des bacilles sont piégés dans le mucus des voies aériennes supérieures et vont être évacués par les mouvements ciliaires. Ainsi, seules les particules de petite taille vont s'installer dans les alvéoles des lobes supérieurs ou moyens et infectent les macrophages pulmonaires.

2.4.2. Du macrophage au granulome :

Une fois le bacille phagocyté par les macrophages alvéolaires, les cellules du système immunitaire forment un granulome. Les bacilles qui ne sont pas tués par les macrophages se multiplient à l'intérieur du phagolysosome, détruisant finalement le macrophage hôte. Cette mort cellulaire entraîne la phagocytose des débris cellulaires par de nouveaux macrophages, les cellules dendritiques et les polynucléaires neutrophiles.

Ces cellules dendritiques migrent jusqu'aux ganglions lymphatiques où elles activent les lymphocytes naïfs en LTCD4+ et LTCD8+. Ces lymphocytes à leur tour migrent jusqu'au site de l'infection. Ainsi se forme un granulome. La formation de ce granulome dépend de la production d'interféron gamma des lymphocytes.

2.4.3. La maturation du granulome :

Au centre du granulome, les macrophages infectés entourés par les lymphocytes acquièrent des caractéristiques de cellules épithélioïdes et giganto-cellulaires productrices de lipides. Ces cellules sont des macrophages qui ont perdu leurs fonctions de déplacement et de phagocytose mais développent des fonctions sécrétoires. Dans ce cas-là, ces cellules sont productrices de lipides.

Cette production conduit à la formation du caséum par éclatement des cellules épithélioïdes. Ce caséum lipidique sert de nutriment aux mycobactéries. Cela aboutit à la formation d'un granulome mature. Ainsi dans un granulome mature, le caséum centre le granulome entouré de macrophages épithélioïdes et gigantho-cellulaires, eux même entourés d'une couronne fibroblastique contre laquelle s'agrègent les lymphocytes T.

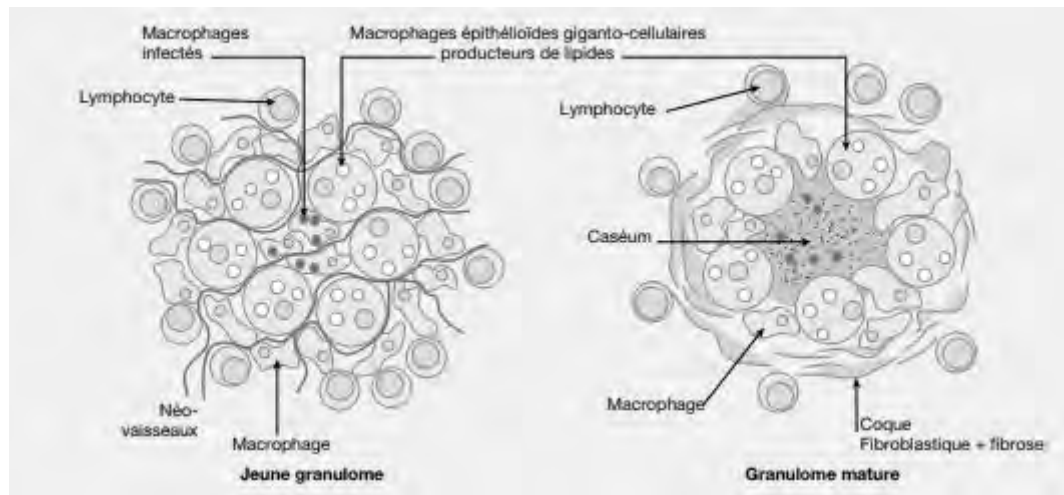


Figure 6 : composition et évolution du granulome tuberculeux [6]

2.4.4. L'évolution du granulome :

Une fois le granulome mature formé, plusieurs évolutions sont possibles. Dans un premier cas, le bacille meurt dans le caséum qui est un milieu peu favorable (pH acide, sans oxygène) pour lui. Le granulome involue et se calcifie.

Dans un deuxième cas, le granulome reste en état latent pendant une période variable pouvant atteindre plusieurs décennies avec les bacilles en état quiescent intracellulaires ou dans le caséum.

Parfois, le granulome se rompt, libérant les bacilles qui peuvent disséminer dans l'organisme et infecter d'autres organes/tissus.

Lorsque le granulome se rompt, les lymphocytes T nettoient les débris du granulome rompu, entraînant la création d'une caverne (caséum liquide suite à une nécrose tissulaire importante). Cette destruction entraîne des aérations par des bronchioles créant un milieu bien oxygéné, propice à la multiplication mycobactérienne. (Figure 7) C'est là où le développement est le plus important.

La caverne est le principal support de la transmission interhumaine des bacilles par voies aériennes.

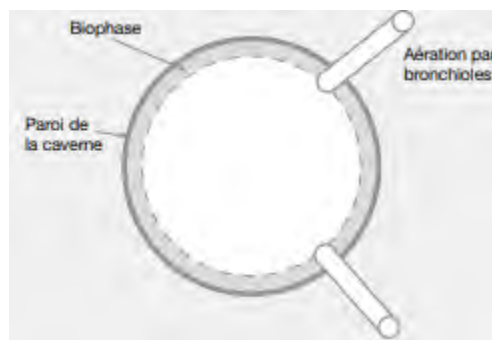


Figure 7 : représentation schématique d'une caverne [6]

2.4.5. Synthèse : [13]

Après une infection tuberculeuse, 90% des patients vont contrôler la croissance et la dissémination des bacilles grâce à la mise en place d'une réponse immunitaire cellulaire T dépendante. On parle d'infection tuberculeuse latente (ou ITL). Dans une ITL, le bacille reste à l'état de repos ou "dormant". Le patient est asymptomatique et non contagieux. Cette infection peut persister des années. Cependant, l'ITL peut se réactiver et évoluer en tuberculose maladie en cas d'immunodépression ou lors du vieillissement.

Le risque de développer une tuberculose maladie a un moment de sa vie est d'environ 10%. La moitié des cas de tuberculose maladie surviennent dans les deux ans qui suivent le contagé. L'autre moitié apparait bien plus tard. Les personnes immunodéprimées sont plus à risque de développer une tuberculose maladie.

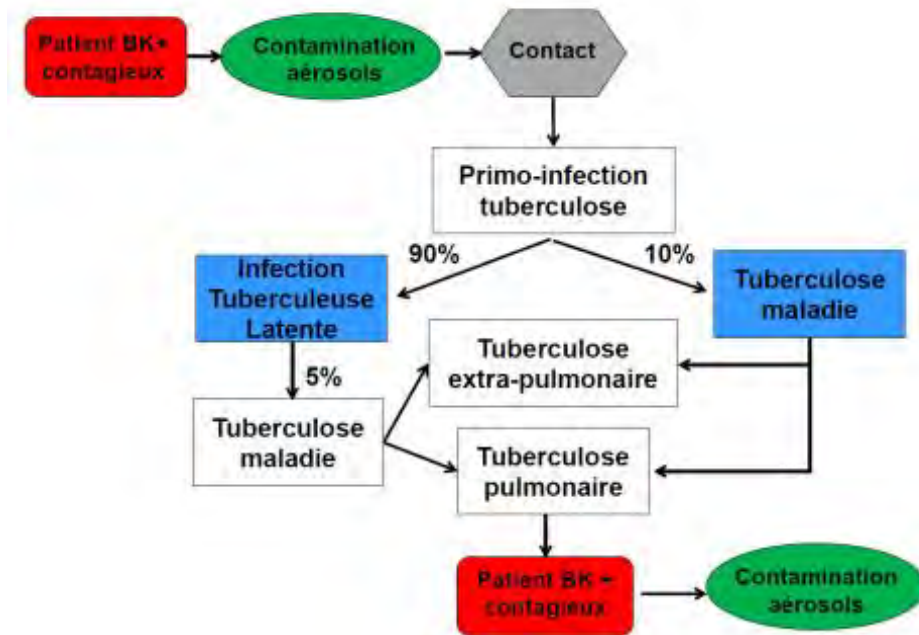


Figure 8 : Histoire de la maladie [13]

2.5. Complications de la tuberculose : [14]

Sans traitement, une tuberculose active évolue différemment selon la personne et ses défenses immunitaires. Le taux de succès pour les patients débutant un traitement était de 85% en 2018, d'après l'OMS.

Une tuberculose maladie non ou mal traitée peut évoluer vers une tuberculose miliaire. Elle est due à une dissémination hémotogène du bacille vers différents organes. Il apparaît de multiples granulomes de petite taille. Cette forme miliaire peut être responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (forme hypoxémiant conduisant au décès). [14]

Un drainage du caséum par les bronches, provoque une altération de la fonction mucociliaire et de la paroi bronchique. Cela peut mener à une nécrose ou altération du tube bronchique : la bronchectasie. La bronchectasie focale correspond à une dilatation et destruction des bronches. Les voies respiratoires s'obstruent, ainsi les sécrétions ne peuvent être évacuées conduisant à une inflammation et des lésions des voies respiratoires. La bronchectasie se situe généralement dans les segments apicaux et postérieurs du lobe supérieur. Lorsque la maladie progresse, l'inflammation induit des fistules broncho-pleurales

chroniques qui sont à l'origine de pneumothorax et de néovascularisation des artères bronchiques. Ces dernières se rompent facilement, pouvant conduire à une hémoptysie massive. [15,16]

L'hémoptysie correspond à l'expectoration de sang au cours d'une toux. La quantité de sang peut aller de traces de sang dans un crachat jusqu'à l'hémoptysie massive conduisant au décès par asphyxie. Donc toute hémoptysie est considérée comme une urgence. [14,17]

Le pneumothorax est une complication peu fréquente mais dangereuse. Après perforation de la plèvre, la présence d'air dans la plèvre entraîne un collapsus partiel ou total du poumon, provoquant une dyspnée sévère. [14,18]

Des surinfections sont souvent observées en raison de la présence de cavernes résiduelles où peuvent se loger d'autres germes, notamment *Aspergillus*, champignon responsable d'Aspergillose. [19]

2.6. Tuberculose extra pulmonaire : [6,14]

La tuberculose touche majoritairement les poumons (70% des cas), mais elle peut aussi toucher les os, les ganglions, les méninges, les séreuses, la cavité abdominale, les reins, etc...

La forme extra-pulmonaire la plus fréquente est la tuberculose ganglionnaire. Elle est essentiellement localisée au niveau médiastinal et cervical. Elle est caractérisée par des adénites volumineuses, diffuses, ayant tendance à donner des fistulisations à la peau.

Parmi les formes de tuberculoses osseuses, on retrouve le mal de Pott qui est une spondylodiscite vertébrale avec formation d'abcès froids paravertébraux pouvant être responsable de tassements vertébraux et de déformation rachidienne sévère associée parfois à une épidurite et une paraplégie (compression médullaire).

Les autres formes sont un peu moins fréquentes. Parmi elles figurent la pleurésie tuberculeuse, la péricardite tuberculeuse, la tuberculose neuroméningée associée à un syndrome méningé pouvant entraîner des séquelles neurologiques sévères (hémiparésie, paraplégie, déficit).

La tuberculose urogénitale est plus fréquente mais souvent asymptomatique, parfois responsable de salpingite et de stérilité. Les atteintes digestives et laryngées sont aussi décrites.

III. **Le diagnostic de la tuberculose pulmonaire :**

3.1. Primo-infection :

3.1.1. Clinique : [20,21]

Le délai d'incubation est de 1 à 3 mois. On estime qu'un quart de la population mondiale rencontre *M. tuberculosis* au cours de sa vie. Le plus souvent, la primo infection est asymptomatique mais peut parfois se manifester par une fièvre modérée et une légère altération de l'état général (manifestation clinique non spécifique).

On peut parfois remarquer des modifications de la biologie (non spécifiques) telles qu'une leucocytose ou une augmentation de la CRP. Au vu du manque de spécificité des signes cliniques, dans la majorité des cas, seule la positivité d'un test tuberculinique ou d'un test à l'interféron gamma permet de poser le diagnostic.

3.1.2. Tests immunologiques : [22]

Les tests immunologiques explorent la réponse immunitaire retardée à médiation cellulaire. Ils indiquent si le sujet a eu un contage et une primo-infection, sans en préciser l'ancienneté ou l'évolution. Ils sont utilisés pour dépister une ITL.

a) Intradermo réaction (ou IDR) : TUBERTEST® [22,23,24,25]

Le test consiste en l'injection intradermique de tuberculine (dérivé protéique purifié obtenu à partir de souche *Mycobacterium tuberculosis*) sur la face antérieure de l'avant-bras. La lecture se fait 48-72h après

par mesure du diamètre transversal de l'induration. On met en évidence ici une réaction d'hypersensibilité retardée dépendante des lymphocytes T mémoire. L'induration cutanée reflète l'afflux de cellules immunitaires suite à l'injection de tuberculine. En effet, si le sujet a déjà été en contact avec des antigènes tuberculeux, sur le site d'injection vont être recrutés des LTCD4+ mémoire Th1, sécrétant majoritairement de l'IFN gamma.

Ce test permet de savoir si le patient a déjà été en contact avec le bacille de Koch. Mais, l'interprétation ne va pas seulement dépendre du diamètre de l'induration. L'environnement et le terrain du patient (immunodépression), la vaccination par le BCG, entrent également en considération.

L'IDR est sensible, simple et peu coûteuse, mais a des limites. Elle manque de spécificité (les infections par le BCG et certaines mycobactéries atypiques pouvant donner des faux positifs), et peut également avoir un effet booster en cas de répétition de l'IDR. Cet effet booster est caractérisé par une augmentation du diamètre d'induration lié à la répétition de l'IDR, suite à une possible réactivation par stimulation d'une réponse anamnétique, faisant croire à un virage de l'IDR.

L'IDR est utilisée dans le dépistage d'une infection pour le bacille de Koch ou comme contrôle de pré vaccinal.

On parle de virage tuberculique lorsque le diamètre de l'induration augmente d'au moins 10 mm entre deux IDR réalisées, à deux mois d'intervalle. C'est signe d'une primo-infection tuberculeuse récente.

Chez un patient immunocompétent, le diagnostic sera en faveur d'une primo infection si l'IDR est supérieure à 10 mm chez un sujet non vacciné ou vacciné depuis plus de dix ans par le BCG, ou si l'IDR est supérieure à 15 mm chez un sujet vacciné depuis moins de dix ans par le vaccin du BCG (tableau 1).
[20]

Chez un patient immunodéprimé, on peut envisager un diagnostic en faveur d'une ITL si le diamètre est supérieur à 5 mm.

Ainsi avec une induration inférieure à 5 mm l'IDR sera considérée comme négative, mais ne permet pas d'exclure une tuberculose de façon formelle.

Inj ^o intradermique de 0,1 ml (5 UI de tuberculine Tubertest [®])		Critères statiques	Critère dynamique
72h			
∅		Anergie	Augmentation du Ø de l'induration ≥ 10 mm entre 2 IDR à 2 mois d'intervalle = virage tuberculinique
●		≥ 5 mm = positif (non vacciné BCG)	
●		≥ 10 mm Suspicion ITL (non vacciné BCG ou > 10 ans)	
●		≥ 15 mm ou phlyctène ITL (non vacciné BCG ou < 10 ans)	

Tableau 1 : interprétation de l'IDR [6]

b) Test de détection de l'interféron gamma (IGRA) : [27]

Ces tests sont réalisés à l'aide d'une prise de sang pour identifier *in vitro* une réponse immune dépendante des lymphocytes T contre les antigènes spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT6, CFP10). Ils mesurent la libération d'INF gamma par les LTCD4+ après stimulation des lymphocytes par ces antigènes.

Seuls les lymphocytes ayant déjà été en contact avec ces protéines peuvent être réactivés et produire de l'interféron gamma.

Il existe deux types de tests : [28]

- QuantiFERON TB Gold+[®] : il repose sur technique immunoenzymatique de type ELISA. L'interféron est mesuré après incubation des surnageants sur prélèvement de sang total.
- TSPOT.TB[®] : il repose sur une technique immunoenzymatique de type ELISPOT. Il est réalisé sur des cellules mononuclées sur sang périphérique.

Des contrôles négatif et positif sont intégrés à ces deux tests. Le contrôle positif évalue la réponse cellulaire T qui permet de discriminer les réponses faussement négatives liés à une anergie ou immunodépression.

Les recommandations 2015 de la HAS pour ces tests sont : [28]

- L'enfant de moins de 15 ans migrant provenant de zone à forte endémie tuberculeuse.
- Le bilan initial du patient infecté par le VIH pour le dépistage d'une l'ITL qui pourrait se réactiver suite à l'immunosuppression.
- L'aide d'un diagnostic de tuberculose extra pulmonaire et tuberculose maladie chez l'enfant.
- Avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF alpha.
- La réalisation de l'enquête autour d'un cas.
- Lors de l'embauche pour les professionnels de santé travaillant dans un service à risque (si IDR > 5mm).

Leur spécificité est de 98 à 100%. [27]

Ces tests sont plus spécifiques que l'IDR (ils différencient la tuberculose des infections par le BCG et certaines mycobactéries non tuberculeuses) et n'ont pas d'effet booster. En effet, les antigènes utilisés dans ces tests (ESAT-6, CFP-10 et TB7.7) sont codés par des gènes absents de la souche vaccinale *M. bovis BCG* et de la majorité des mycobactéries de l'environnement à l'exception de *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai* et *M. riyadhense*.

L'avantage des tests IGRA sur l'IDR est que leur résultat n'est pas modifié par la vaccination par le BCG. Cependant, ils peuvent produire des résultats indéterminés en cas de réponse immunitaire insuffisante. [27]

Un résultat négatif de l'un ou l'autre de ces tests ne peut exclure une ITL ou tuberculose maladie.

3.1.3. Radiographie thoracique : [20]

Un examen d'imagerie par radiologie est normal en cas de tuberculose latente. En cas de primo-infection tuberculeuse patente, on peut retrouver une adénopathie hilare unilatérale, mais aussi des nodules correspondant au chancre d'inoculation.

3.2. Tuberculose maladie :

Le tableau le plus fréquent est pulmonaire. Comme vu précédemment, la tuberculose maladie est de deux types : primaire et secondaire. Le tableau radio clinique diffère entre les deux.

3.2.1 Clinique : [29,30]

Lors d'une tuberculose maladie évoluée, le sujet est symptomatique. Mais les symptômes s'installent progressivement. On retrouve une toux sèche, chronique avec des crachats épais. Cette toux est parfois accompagnée d'hémoptysie franche. Il est retrouvé des anomalies respiratoires telles qu'une dyspnée et des douleurs thoraciques. Les patients présentent souvent des signes généraux tels qu'un amaigrissement, une asthénie, une fièvre vespérale modérée et des sueurs nocturnes. L'expression clinique d'une tuberculose primaire peut être réduite à cette atteinte de l'état général pouvant parfois conduire à un retard de diagnostique.

Des signes extra respiratoires peuvent être retrouvés lors de tuberculose extra pulmonaire tels que des adénopathies, douleurs rachidiennes ou ostéoarticulaires, syndrome méningé... Lorsque la clinique est compatible avec une tuberculose des examens radiologiques et biologiques doivent être effectués.

3.2.2. Radiographie du thorax: [20,29,30,31]

La radiographie thoracique est l'imagerie de première intention. Elle est indiquée chez tous les patients lorsqu'un contexte épidémiologique, des signes cliniques laissent supposer d'une tuberculose pulmonaire.

Les anomalies radiologiques les plus fréquentes sont des opacités hétérogènes retrouvées au niveau du segment apical et dorsal des lobes supérieurs et des segments supérieurs des lobes inférieurs. On retrouve des nodules, des opacités alvéolaires et des images cavitaires.

- Les adénopathies sont le plus souvent unilatérales, situées au niveau du hile, parfois en para-trachéal. Elles ont un aspect peu dense en leur centre ce qui témoigne d'une nécrose caséeuse.
- Les opacités nodulaires mesurent quelques millimètres à 1cm de diamètre et ont un contour flou. Elles sont liées à l'inflammation du granulome.
- Des cavernes multiples ou uniques.

Des séquelles peuvent persister après plusieurs années sous forme de calcifications de nodules parenchymateux ou ganglionnaires.

Donc ces anomalies radiologiques sont multiples mais la plupart sont aspécifiques. Le tableau radio clinique ne suffit pas, il est donc impératif de réaliser un examen bactériologique.

3.2.3. Examen bactériologique :

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du bacille de Koch sur des échantillons prélevés au niveau du site infecté. Cet examen est fondamental afin de confirmer une suspicion radio-clinique et pour déterminer la sensibilité des mycobactéries aux antituberculeux.

❖ **Première étape : le prélèvement**

Dans la majorité des cas, l'atteinte est pulmonaire. Le prélèvement se fait à partir des sécrétions bronchiques recueillies lors d'expectorations. Parfois certains sujets ne produisent pas d'expectoration spontanée. Le prélèvement se fait alors soit par des expectorations provoquées (inhalation de solution salée hypertonique) ou par tubage gastrique (aspiration des sécrétions dégluties dans la nuit). Le tubage gastrique se fait le matin à jeun. La résistance relative des bacilles à l'acidité gastrique permet d'obtenir une pousse malgré leur conservation prolongée en milieu acide.

Les prélèvements sont réalisés au minimum trois fois afin d'augmenter le volume des expectorations et surtout parce que l'excrétion des BK est fluctuante au cours du temps. Cela permet ainsi d'avoir une meilleure sensibilité. En cas d'échec (trois prélèvements négatifs en dépit d'une suspicion radio-clinique élevée), il est possible de faire une aspiration bronchique par bronchoscopie. Cette méthode a un très bon rendement mais reste utilisée en dernier recours car c'est une méthode invasive nécessitant une anesthésie. Elle est souvent nécessaire chez les enfants, qui sont peu bacillifères et dont les expectorations sont plus difficiles à recueillir, et les personnes âgées. [30,20]

Une fois recueillis, les échantillons sont conservés à +4°C. [32]

Lors de tuberculose extra pulmonaire, les prélèvements diffèrent selon le site de l'infection. On prélève le liquide céphalorachidien lors de tuberculose méningée, le liquide pleural dans la pleurésie tuberculeuse, une biopsie ganglionnaire dans la tuberculose ganglionnaire, ou encore les urines de la nuit dans la tuberculose urogénitale. [30,20]

❖ **Deuxième étape : décontamination et concentration des échantillons**

Avant la mise en culture, une étape de décontamination/fluidification des prélèvements est essentielle. Pour tous les échantillons issus de sites non stériles (expectorations, par exemple), une étape préalable de décontamination de l'échantillon à l'aide d'un mélange N-acétyl-cystéine/soude permet d'éliminer la flore commensale.

Les prélèvements décontaminés sont concentrés par centrifugation. [32]

❖ Troisième étape : isolement

Examen direct microscopique : [32,33]

C'est un examen peu sensible (il faut 5 à 10 000 bacilles par millilitre de sécrétions respiratoires pour positiver l'examen microscopique) mais avec une assez bonne spécificité (faux-positifs possibles avec certaines autres bactéries, dont les mycobactéries non tuberculeuses). Deux colorations spécifiques sont utilisées pour la mise en évidence du bacille : la coloration de Ziehl-Neelsen et la coloration à l'Auramine.

Ces colorations reposent sur la résistance des bacilles à la décoloration par l'acide et à l'alcool. Elles comportent trois étapes :

- Coloration.
- Décoloration par un mélange acide-alcool. Les bacilles ne sont pas décolorés.
- Une contre-coloration visant à augmenter le contraste entre les bacilles et le fond de la lame pour faciliter l'observation du bacille acido-alcool résistant (ou BAAR).

La lecture des lames colorées par la coloration de Ziehl-Neelsen, se fait au microscopique optique (X1000). Les BAARs apparaissent en rose sur fond bleu. (Figure 9)

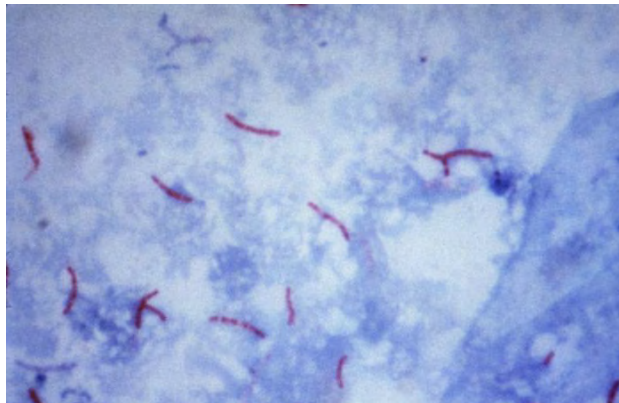


Figure 9 : Coloration de Ziehl-Neelsen (x1000) [34]

La lecture des lames colorées par la coloration à l'Auramine, se fait en microscopie par fluorescence (X200 ou X400). Les bacilles apparaissent vert fluorescent sur fond rouge. (Figure 10)

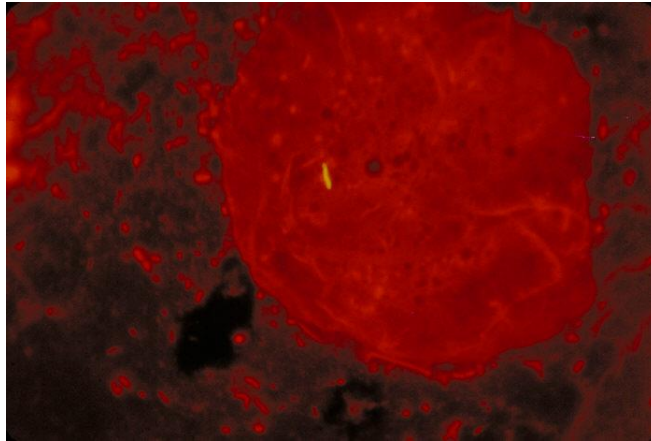


Figure 10 : Coloration à l'Auramine (x400) [35]

L'interprétation est semi-quantitative : on regarde le nombre de bacilles observés par champs. A noter qu'ici on met en évidence les BAAR. Un résultat positif indique que le patient est contagieux. Un résultat d'examen direct négatif n'exclut pas le diagnostic de tuberculose.

Mise en culture : [36,37]

C'est la méthode de référence dans le diagnostic de la tuberculose. Elle permet d'identifier la mycobactérie mais aussi de tester sa sensibilité vis-à-vis des antituberculeux en établissant un antibiogramme. La culture est longue, du fait de la croissance lente des mycobactéries. Elle se fait sur des milieux spécifiques. Elle peut se faire sur deux types de milieux :

- **Milieu solide** : ce sont des milieux très riches. Le plus courant est le milieu de Lowenstein-Jensen (LJ). Il est composé de sels minéraux, féculé de pomme de terre, de glycérine (source de carbone), de vert malachite (inhibiteur de croissance des autres bactéries) et d'œuf (source de nutriments et facteurs de croissance) à 37°C. Le délai de pousse de *M. tuberculosis* est de 4 à 6 semaines sur ce milieu. Un autre milieu existe : le milieu Coletsos. Il favorise la croissance de *M. bovis* et *M. africanum* et de certaines espèces de mycobactéries non tuberculeuses. [38,39]
- **Milieu liquide** : cette méthode peut être automatisée. La détection des mycobactéries dans les systèmes automatisés est basée sur la consommation d'O₂ ou la production de CO₂. Le milieu utilisé le plus fréquemment est le milieu de Middlebrook 7H9 + pentahydrate de ruthénium. Lorsqu'elles se développent, les bactéries consomment de l'O₂ et la réduction du ruthénium rend le tube orangé sous lampe UV à 36 nm. Le délai de pousse est plus court, avec une réduction du délai de détection de deux semaines. Cependant, ce milieu se contamine plus

facilement et certaines espèces ne s'y cultivent pas. Il est donc recommandé de combiner les deux types de milieux afin d'optimiser les résultats. [39]

Quand une souche est isolée, des tests génotypiques doivent être fait afin de confirmer qu'il s'agit d'une mycobactérie du complexe tuberculeux et de rechercher la présence des plus courantes mutations conférant une résistance aux antituberculeux.

3.2.4. Tests de sensibilité aux antituberculeux :

L'OMS préconise d'utiliser des tests moléculaires rapides pour un diagnostic initial. Ces tests permettent d'identifier rapidement les mycobactéries du complexe tuberculeux et de mettre en évidence des mutations de résistance à la Rifampicine et à l'Isoniazide.

En effet, une résistance à un antituberculeux de première ligne risque de conduire le patient sous traitement standard en échec thérapeutique et le délai d'obtention de l'antibiogramme phénotypique n'est pas compatible avec une adaptation précoce de l'antibiogramme.

Ces tests moléculaires rapides sont utilisés lorsque les examens directs sont positifs ou lors d'une forte suspicion de tuberculose pulmonaire. Dans tous les cas, il sera associé à ces tests des cultures pour une identification précise et la réalisation d'un antibiogramme afin de confirmer la résistance et de rechercher des résistances aux antituberculeux de deuxième ligne si nécessaire.

a) Tests génotypiques de détection de sensibilité aux antituberculeux : [40]

L'étude génotypique de la sensibilité à la Rifampicine est fortement recommandée dans la majorité des pays. Ces méthodes consistent à rechercher des mutations prédictives de résistance aux antituberculeux, à partir d'expectoration du cas ou d'une culture positive. Ces tests ont une sensibilité et spécificité très élevées.

En pratique, la recherche de résistance à la Rifampicine à elle seule est un bon marqueur de multirésistance. La majorité des souches résistantes à la Rifampicine présentent une résistance associée à l'Isoniazide (dans 85% des cas).

Le développement de ces techniques a rendu possible une détection rapide de résistance sans attendre les résultats de la culture. Ces tests moléculaires sont de plus en plus utilisés pour permettre un dépistage rapide et une mise en route du traitement plus précoce.

(Ces tests sont développés dans la partie II, paragraphe 4.2.)

b) Tests phénotypiques de sensibilité aux antituberculeux : [40,41]

Les méthodes phénotypiques reposent sur l'observance de croissance des bacilles sur des milieux liquides ou solides en présence d'antibiotiques.

L'antibiogramme phénotypique reste la méthode recommandée pour déterminer la sensibilité aux antituberculeux de première et deuxième intention. Il peut se faire selon deux méthodes. Cependant, quelle que soit la méthode utilisée pour l'obtenir, il faut attendre plusieurs semaines (3 à 12 semaines).

Les deux méthodes sont :

- **Méthodes des proportions** : c'est la méthode de référence. Elle permet de mesurer la proportion de bacilles capable de donner des colonies en présence d'antituberculeux à une concentration donnée. Cette méthode est recommandée pour tester tous les antituberculeux de première intention comme celle de deuxième intention. Mais elle est longue et fastidieuse (jusqu'à deux mois) et n'est réalisée que dans quelques laboratoires spécialisés.
- **En milieu liquide** : elle se fait à partir de culture en milieu MGIT. Cette méthode est rapide, puisqu'on obtient un résultat en 3 à 14 jours.

Il est donc recommandé de toujours associer des tests génotypiques pour leur rapidité à un test phénotypique.

IV. Prise en charge du patient :

4.1. Isolement : [42,43]

Pour tout patient suspect de tuberculose pulmonaire, bronchique, laryngée ou pleurale, l'isolement est recommandé pendant la phase de contagiosité. Celle-ci est évaluée toutes les semaines en début de traitement. La levée de l'isolement sera décidée après la négativation de l'examen direct des crachats. La phase de contagiosité persiste habituellement deux à trois semaines après la mise sous traitement. En hôpital, l'équipe opérationnelle d'hygiène est sollicitée pour former et informer le personnel et les patients sur les mesures préventives. Les patients sont hospitalisés en chambre individuelle avec des précautions complémentaires (porte fermé, ventilation naturelle (ouverture porte/fenêtre donnant sur l'extérieur) ou mécanique). Ils doivent limiter leurs déplacements dans des lieux clos, et sont encouragés à passer du temps à l'air libre. Lors de ses déplacements ou lors des visites, le patient tuberculeux doit porter un masque chirurgical afin d'empêcher la dispersion des gouttelettes infectieuses dans l'air. Les visiteurs et les personnels soignants quant à eux doivent porter un masque de protection respiratoire de type FFP2. (Annexe 1) [44] Cette protection individuelle s'oppose à l'inhalation de microgouttelettes infectieuses par la personne qui le porte. Les déplacements du malade en dehors de la chambre et les visites doivent être limités.

Une simplification partielle des conditions d'isolement peut être envisagée au cas par cas.

4.2. Déclaration obligatoire : [45]

La tuberculose maladie est à déclaration obligatoire depuis 1964. En 2003, la déclaration obligatoire inclut les cas d'infection tuberculose chez les enfants de moins de 15 ans, cette limite d'âge ayant été portée à 18 ans en 2020.

Depuis 2007, un versant traitement complète la fiche de déclaration obligatoire afin de déclarer les issues de traitement chez les patients atteints de tuberculose maladie. (Annexe 2) [46]

La fiche de déclaration obligatoire est adressée par le médecin et/ou le biologiste déclarant à l'ARS (Agence Régionale de Santé) soit sur un logiciel dédié "e-DO-tuberculose" soit par fax à l'ARS et au

CLAT comme au CHU de Toulouse. Cette déclaration comporte une notification permettant au niveau national de suivre les tendances de la maladie et son évolution. Elle comporte également un signalement qui permet au niveau départemental de réaliser des investigations autour du cas, de mettre en place des mesures afin de contrôler la transmission de la maladie et d'orienter la politique vaccinale et les actions de lutte. Les CLAT sont chargés de ces investigations. [47]

4.3. Traitements :

4.3.1. A la découverte des antituberculeux : [48]

Jusqu'au XX^e siècle, le seul remède était le repos dans un sanatorium, en altitude. Mais les rechutes étaient fréquentes et ce traitement ne permettait pas une vraie guérison.

Une première avancée dans le traitement curatif a vu le jour en 1943, avec la découverte du premier antibiotique actif contre le bacille de Koch : la Streptomycine. Elle fut utilisée en monothérapie mais dès les premières utilisations, des souches résistantes ont émergé. Dans les années qui suivent, les chercheurs se sont concentrés sur les antibiotiques et ainsi découvert d'autres molécules actives sur le bacille de Koch : l'Isoniazide en 1952, la Pyrazinamide en 1954, l'Ethambutol en 1961 et la Rifampicine en 1963.

Depuis, de nouvelles molécules ont vu le jour mais sont habituellement réservées au traitement de la tuberculose résistante.

4.3.2. Principes : [49,43]

Les traitements antituberculeux doivent être bactéricides, prévenir l'émergence de résistances et éviter les rechutes. Le traitement est impérativement une multithérapie afin d'avoir une activité sur les différents bacilles (bacilles des cavernes, intra-macrophagiques, et intra-caséux) et de prévenir les émergences de résistances.

4.3.3. Les médicaments de première ligne :

a) Isoniazide : RIMIFON®

L'INH est un puissant bactéricide et est actif contre les bacilles des cavernes mais n'a pas d'activité sur ceux du caséum. L'Isoniazide est une molécule bactéricide pour les mycobactéries à division rapide, mais elle est en revanche bactériostatique si les mycobactéries sont à croissance lente.

L'Isoniazide est une prodrogue qui doit être activée par une enzyme bactérienne : la catalase-péroxydase. Elle est codée par le gène *katG*. La protéine KatG active l'Isoniazide en isonicotinoyl. Cette forme active va venir se coupler avec le NADH pour former le complexe isonicotinoyl-NAD. Ce complexe se lie à la protéine InhA (enoyl ACP reductase) venant ainsi inhiber la synthèse des acides mycoliques, composants de la paroi. Ainsi la paroi des mycobactéries n'est plus stable. [50,51,52]

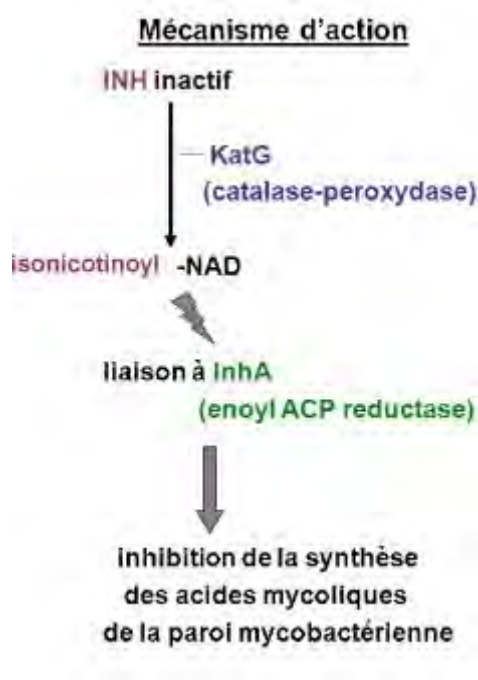


Figure 11 : Mécanisme d'action de l'Isoniazide [52]

Les gènes *katG* et *inhA* sont impliqués dans les mécanismes de résistances à l'INH. Dans 70 % des cas, il est observé une mutation du codon 315 dans le gène *katG*. Cette mutation réduit l'activité de l'Isoniazide et est associée à une résistance de haut niveau.

Dans 30 % des cas, c'est la mutation de la région régulatrice du gène *inhA* qui est responsable de la résistance. Cette mutation entraîne une diminution de l'affinité entre l'Isoniazide et l'enoyl-ACP réductase. Cette mutation est associée à un faible niveau de résistance.

Les mutations de *inhA* interviennent également dans la résistance à l'Ethionamide.

Des mutations survenant dans d'autres gènes comme le gène *ahpC32*, peuvent également conférer une résistance à l'Isoniazide. Ainsi, chez 2,5 à 9 % de l'ensemble des souches résistantes à l'Isoniazide aucune mutation au niveau des gènes *katG* ou *inhA* n'est retrouvée. [53,54]

La diffusion tissulaire de l'INH est bonne. Il est utilisé à la posologie de 3-5 mg/kg/j.

L'effet secondaire le plus fréquent est une atteinte hépatique avec cytolysse. Cette atteinte hépatique est accrue avec l'association à la Rifampicine. En raison de son effet inducteur, la Rifampicine augmente le taux d'Isoniazide acétylé (forme hépatotoxique). De plus, le métabolisme de l'Isoniazide est hépatique, aboutissant à des composés inactifs. La voie principale est l'acétylation, conduisant à la formation d'acétylisoniazide par la N-acétyltransférase (NAT2) qui sera par la suite métabolisé en acide nicotinique et acétylhydrazine. L'acétylhydrazine est en partie transformé en un métabolite instable responsable de l'hépatotoxicité. [50,51]

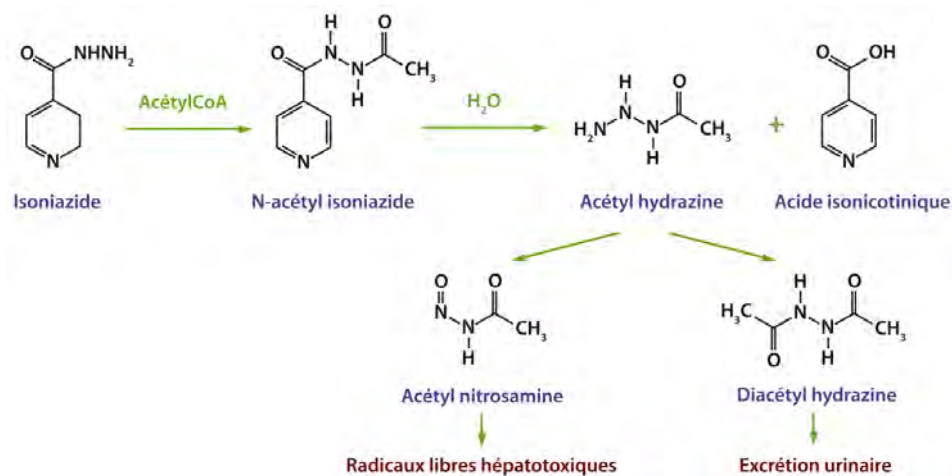


Figure 12 : Métabolisme de l'Isoniazide [55]

Cette capacité d'acétylation est variable selon les patients, on distingue deux types de sujets : les sujets acétyleurs lents et les sujets acétyleurs rapides. Pour obtenir des concentrations efficaces et non toxiques, il est parfois nécessaire d'adapter la posologie chez certains patients (patients fragiles, patients en échec thérapeutique...) avec une dose plus faible chez l'acétyleur lent et une dose plus forte chez l'acétyleur rapide. Cette différence de métabolisme peut être responsable d'effets secondaires

neurologiques plus importants chez les acétyleurs lents, et hépatotoxiques chez les acétyleurs rapides. [51,55,56]

L'INH peut aussi être responsable de troubles psychiques et de neuropathies périphériques liées le plus souvent à une carence en vitamine B6. Une supplémentation en vitamine B6 est systématiquement recommandée chez les patients à risques de neuropathie périphérique : grossesse, alcoolisme, dénutrition/malnutrition, insuffisance rénale, VIH, diabète...

Pour les patients qui ne peuvent pas avaler de comprimé, il existe l'Isoniazide sous forme de solution. Celle-ci est disponible sous "Autorisation d'Accès Compassionnel". [57]

L'Isoniazide à forte dose peut être utilisé dans la tuberculose XDR en cas de bas niveau de résistance.

b) Rifampicine : RIFADINE®, RIMACTAN®

La Rifampicine est également un puissant bactéricide actif sur les bacilles des cavernes, du caséum solide et sur les bacilles intra-macrophagiques. Elle agit au niveau du génome bactérien, en se liant de façon covalente à la sous unité bêta (codé par le gène *rpoB*) de l'ARN polymérase. Ainsi cette liaison inhibe la transcription de l'ADN bactérien et donc la synthèse protéique. [58,59]

La résistance à la Rifampicine est due à une mutation du gène *rpoB*. Dans 95 % des cas, les résistances sont localisées dans une région de plusieurs paires de bases du gène entre les codons 507 et 533.

Les mutations les plus fréquentes concernent le codon 531 (50 % des cas), le codon 526 (25 % des cas) et le codon 516 (10 % des cas).

Ce changement de codon conduit à une diminution de l'affinité de la sous unité β pour la Rifampicine, et par conséquent à une pharmacorésistance.

Cependant, la mono-résistance à la Rifampicine est rare. Ces bacilles résistants sont souvent résistants à d'autres antituberculeux, dont l'Isoniazide. [53]

La diffusion tissulaire de la Rifampicine est bonne et elle est utilisée à une dose de 8-12 mg/kg/j (adaptation si insuffisance rénale ou hépatique).

Elle a une toxicité hépatique avec une cytolysse, des phénomènes immunoallergiques de type immédiat (syndrome pseudo-grippal) ou retardé induits par la formation de complexes entraînant une lyse des cellules sanguines (thrombopénie, anémie hémolytique) ou une insuffisance rénale aiguë. Ce phénomène immunoallergique est surtout induit lors de prises discontinues du médicament.

La Rifampicine entraîne une coloration des sécrétions biologiques en rouge-orange. Il est essentiel de prévenir le patient de cet effet indésirable afin d'éviter des arrêts de traitement dus à son inquiétude.

La Rifampicine est un puissant inducteur enzymatique du cytochrome P450 3A4, 2C9, 2C19 et de la glycoprotéine P, responsable de nombreuses interactions médicamenteuses. Cet effet inducteur diminue l'efficacité d'autres médicaments (contraceptifs oraux, anticoagulant, inhibiteur de protéase, antiépileptiques). Des moyens de contraception peuvent être proposés (Médorogestérone en IM ou méthode mécanique ou pilule fortement dosée). [58,59]

c) Pyrazinamide : PIRILENE®

C'est un antibiotique bactéricide actif sur les bacilles intracellulaires (intra-macrophagiques), détruisant ainsi les bacilles quiescents. Il permet de raccourcir la durée du traitement. Son dosage est de 25-30 mg/kg/j. La PZN est une pro-drogue qui nécessite d'être transformée en sa forme active (l'acide pyrazinoïque) en milieu acide par l'enzyme pyrazinamidase. La forme active vient inhiber la synthèse des acides gras, perturbant la paroi cellulaire de la mycobactérie. [60,61]

La PZA est transformée en forme active (acide pyrazinoïque) par la pyrazinamidase bactérienne. Cette enzyme est codée par le gène *pncA*. Des mutations de ce gène sont le plus souvent impliquées dans la résistance à la Pyrazinamide. Une étude menée par le CNR-MyRMA a décrit une très grande diversité de mutations de *pncA* (54 mutations faux-sens, 2 mutations codon STOP, 5 délétions, 2 insertions et une mutation dans la région promotrice). [53,62,63]

L'acide pyrazinoïque empêche le processus de traduction par liaison à la protéine ribosomique S1. Cette protéine est codée par le gène *rpsA*. Une mutation au niveau de ce gène a été décrite dans une récente étude et est responsable de résistances au PZN.

De plus, des mutations du gène *panD*, codant pour une enzyme aspartate désoxygénase (rôle important dans le métabolisme des acides aminés alanine et aspartate) peuvent être aussi responsables de résistance. [53,63]

La PZA est responsable d'un plus grand nombre d'effets secondaires. On retrouve une hépatite toxique dose dépendante, des réactions cutanées et digestives réversibles. Elle provoque aussi une hyperuricémie (dans plus de 50% des cas). Le plus souvent cette hyperuricémie est asymptomatique, ne nécessitant aucun traitement. La mise en place d'un uricosurique ne se fait qu'en cas de signes cliniques (arthralgies, crise de goutte). Cette hyperuricémie peut être un bon indicateur de l'observance du traitement mais contre-indique son utilisation en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. [60,61]

d) Ethambutol : MYAMBUTOL®, DEXAMBUTOL®

C'est un antibiotique bactériostatique agissant par blocage de la synthèse de l'ARN, actif sur les bacilles intra-cavitaires et intra-macrophagiques. Il agit par inhibition de la synthèse des acides mycoliques. En effet, il inhibe l'arabinosyl transferase, enzyme qui synthétise l'arabinogalactane, un des constituants de la paroi des mycobactéries. Son intérêt est de prévenir les résistances. [64,65]

Le gène *embCAB* code pour l'arabinosyl transferase. Chez la moitié des souches résistantes à l'Ethambutol, une mutation du gène *emb* a été détectée. La mutation la plus répandue est une mutation du codon 306, mais d'autres mutations plus rares sont retrouvées au niveau des codons 497, 296 et 297. Une mutation au niveau du promoteur *embB* est retrouvée chez certaines souches résistantes à l'Ethambutol. [53]

La posologie de l'EMB est de 20-25 mg/kg/j et il a une bonne diffusion tissulaire. La posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale en raison d'un risque de surdosage.

Sa principale complication est ophtalmique avec des névrites optiques rétrobulbaires souvent bilatérales modifiant la vision des couleurs et entraînant une diminution de l'acuité visuelle. La vision des couleurs chez les patients en cours du traitement est suivie tout le long du traitement. Cependant, ce suivi ne peut être fait chez les jeunes enfants, ce qui a pour conséquence qu'on ne l'utilise pas chez ces patients.

Du fait de sa composition moléculaire, l'Ethambutol (EMB) interagit avec les sels et l'hydroxyde d'aluminium. Leur usage concomitant entraîne une diminution de l'absorption digestive de l'EMB. Ainsi il sera recommandé de prendre le traitement à distance des topiques gastro-intestinaux et antiacides. [64,65]

e) Association d'antituberculeux à doses fixes :

Ces associations sont retrouvées en pharmacie de ville sous formes combinées associant 2 ou 3 antituberculeux. Elles améliorent l'observance du patient au traitement en réduisant le nombre de comprimés et réduisent ainsi l'émergence de résistances.

RIFINAH® : Rifampicine + Isoniazide

RIFATER® : Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide

4.3.4. Schéma thérapeutique :

Il existe plusieurs schémas thérapeutiques, mais tous comprennent une phase initiale de traitement d'attaque et une phase d'entretien.

a) Traitement standard :

En première intention, un patient tuberculeux recevra un traitement de six mois avec deux mois de quadrithérapie et quatre mois de bithérapie. Ce traitement repose sur l'administration quotidienne d'Isoniazide et de Rifampicine par voie orale en une seule prise à jeun (30 min à 1h avant le repas ou deux heures après) pendant les six mois du traitement. Durant les deux premiers mois, le traitement comprend en plus le Pyrazinamide et l'Ethambutol. (Figure 13) [43]

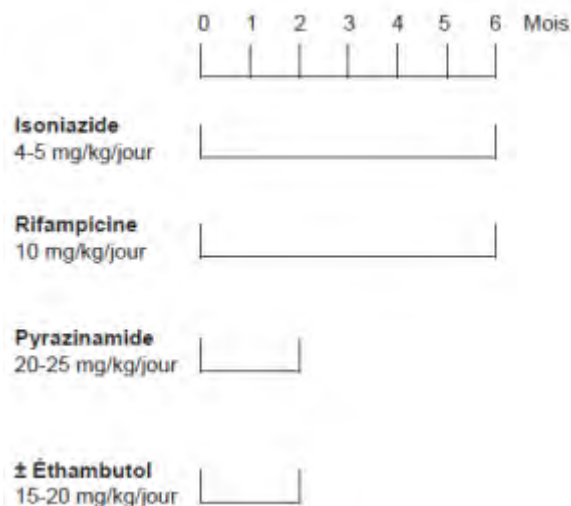


Figure 13 : schéma standard du traitement de la tuberculose sensible chez l'adulte [43]

Ce schéma ne doit pas être utilisé chez des patients qui développent une tuberculose active après un contact étroit d'un cas connu de tuberculose résistante.

Le premier objectif de cette multithérapie est l'action synergique des antituberculeux sur les différentes populations de bacilles permettant d'obtenir une guérison en 6 mois.

L'association Rifampicine et Isoniazide permet de réduire le traitement de 18 à 9 mois, grâce à l'action de la Rifampicine sur les bacilles du caséum. La Pyrazinamide permet de réduire la durée du traitement de 9 à 6 mois grâce à son action sur les bacilles intra-cellulaires. Un temps raccourci implique une meilleure observance.

Le deuxième objectif est d'empêcher la sélection de mutants résistants à l'origine de rechutes. L'Éthambutol évite la sélection de mutants résistants à la Rifampicine en cas de tuberculose résistante d'emblée à l'Isoniazide. [43]

b) Cas d'une tuberculose latente :

Un traitement peut être proposé chez certains patients à haut risque dans un but préventif afin d'éviter une évolution vers une tuberculose active.

D'après l'OMS, ce traitement préventif est recommandé chez les patients porteurs du VIH ou immunodéprimés (mise en place d'un traitement anti-TNF alpha, greffés, dialysés, ...), chez les enfants de moins de 5 ans cas contacts familiaux de tuberculose pulmonaire diagnostiqué avec confirmation bactériologique. [2]

Selon les recommandations de l'OMS, il existe cinq schémas thérapeutiques possibles : [2]

- 1 dose hebdomadaire de Rifapentine + Isoniazide pendant trois mois.
- 1 dose quotidienne de Rifampicine + Isoniazide pendant trois mois.
- 1 dose quotidienne de Rifapentine + Isoniazide pendant un mois.
- 1 dose quotidienne de Rifampicine pendant 4 mois.
- 1 dose quotidienne d'Isoniazide pendant six mois minimum.

c) Cas particuliers :

❖ Grossesse :

Le traitement curatif de la tuberculose chez la femme enceinte doit être identique au traitement hors grossesse. La mise en place d'un traitement se basera sur les risques et bénéfices pour la mère et l'enfant. Il doit souvent se faire immédiatement car il y a un risque élevé d'aggravation de l'état de santé de la mère avec augmentation du risque d'avortement.

La Rifampicine serait responsable d'un risque hémorragique néo-natal précoce dû à son effet inducteur induisant une diminution des facteurs vitamine-K-dépendant du nouveau-né. Ainsi, si la Rifampicine est poursuivie jusqu'à l'accouchement, il sera prescrit de la vitamine K1 à une posologie de 10 mg/j par voie orale les quinze derniers jours de grossesse. De plus, lors de l'accouchement, il sera administré au

nouveau-né 1 mg de vitamine K1 par voie IV ou IM. Il sera prescrit systématiquement de la vitamine B6 (Pyroxidine) pour contrer les effets neurotoxiques de l'isoniazide. [58,67]

Lors de l'allaitement, les femmes doivent recevoir 10 mg/j de vitamine B6 et le nouveau-né 5mg/Kg/j. [67]

❖ Insuffisant rénal :

La clairance de la créatinine doit être calculée afin d'adapter la posologie de nombreux antituberculeux. Les posologies de l'Ethambutol et la Pyrazinamide doivent être adaptées.

Si la clairance de la créatinine est inférieure à 30ml/min, la posologie de l'Ethambutol doit être réduite (1/2 dose). [41,68]

❖ Enfant :

En France, il est recommandé l'association d'Isoniazide-Rifampicine, Pyrazinamide et Ethambutol. En raison de l'impossibilité de détecter la toxicité ophtalmique chez le jeune enfant, l'Ethambutol est à utiliser avec précaution. Chez les enfants de moins de 2 ans, il est recommandé d'administrer l'Isoniazide à la posologie de 10 mg/kg/j.

Lors d'une tuberculose latente, il sera mis en place une monothérapie (Isoniazide) pendant six à neuf mois ou une bithérapie (Isoniazide + Rifampicine) pendant trois mois. Les enfants tuberculeux sont souvent dénutris. Des compléments alimentaires sont généralement prescrits au moins pendant les deux premiers mois de traitements. [69]

❖ VIH :

Les patients vivant avec le VIH doivent bénéficier du traitement antituberculeux rapidement du fait d'un fort risque de passer à une tuberculose maladie avec formes extra-pulmonaires. La stratégie thérapeutique reste la même que chez l'immunocompétent. Cependant une plus mauvaise tolérance au traitement est possible chez ces sujets en raison des interactions entre les antirétroviraux et la Rifampicine.

L'initiation d'un traitement antirétroviral doit se faire 2 à 3 semaines après l'initiation du traitement antituberculeux afin de diminuer les risques d'exacerbations des symptômes de l'infection tuberculeuse (dû à une restauration de l'immunité).

L'Efavirenz est l'antirétroviral de référence car il a moins d'interactions médicamenteuses avec la Rifampicine. Cependant si la Rifabutine est disponible, elle sera préférée à la Rifampicine. [69,70]

4.3.5. Autre traitement : les corticoïdes

En présence de certains critères de gravité (épanchement pleural avec difficultés respiratoires, compression laryngée avec obstruction des voies respiratoires supérieures ou réaction paradoxale entre les antirétroviraux et antituberculeux), une corticothérapie est recommandée. Cette corticothérapie est systématique lors de tuberculose neuro-méningée ou péricardique.

Elle consiste en l'administration de Prednisolone (Solupred®) par voie orale pendant 6 à 12 semaines à une dose de 2 mg/kg/j chez l'enfant et de 40-60 mg/j chez l'adulte. En fin de traitement, il est important de réduire progressivement la dose sans arrêter brutalement, pour éviter une insuffisance surrénalienne. [69]

4.4. Prévention :

La prévention repose aujourd'hui sur le contrôle de la transmission de personne à personne. Il est indispensable de diagnostiquer et isoler le patient contagieux le plus précocement possible. La stratégie de prévention repose sur des enquêtes d'entourage, des actions de dépistage ciblées parmi les groupes à risque, la mise en place de traitement préventif des infections latentes mais aussi sur des stratégies vaccinales par le BCG.

4.4.1. Enquête d'entourage :

Le dépistage organisé dans l'entourage des cas atteints de tuberculose maladie est l'une des principales missions dans la prévention. En France, il est coordonné et initié par les CLAT (Centre de Lutte Antituberculeuse). L'objectif est d'interrompre le plus précocement possible la chaîne de contamination. [71]

Evaluation du risque de transmission :

Le risque dépend de plusieurs facteurs de contagiosité du cas positif, de l'environnement, du type de contact et de la vulnérabilité du patient. Le patient tuberculeux peut être contagieux plusieurs mois avant le diagnostic et deux à trois semaines après le début du traitement.

La positivité de l'examen microscopique est un indicateur de contagiosité élevée. Un patient dont l'examen microscopique est négatif peut aussi contaminer son entourage. La présence de cavité en radiologie est associée à un risque accru de contamination, tout comme la présence d'une toux fréquente depuis plusieurs semaines.

La transmission est favorisée par l'intensité et la durée de l'exposition. La promiscuité est un facteur de risque. La durée de contact est considérée significative à partir de 8h consécutives ou cumulées. Ainsi une personne en contact étroit avec le cas index (milieu familial, professionnel proche, hospitalisation en chambre commune fermée, mal aérée...) doit systématiquement être dépistée.

Un sujet contact présentant une immunodépression, dénutrition/malnutrition aura un surrisque de développer une tuberculose maladie. [71]

Enquête et suivi des cas contacts :

La liste des cas contacts sera établie par les CLAT afin de permettre le dépistage et le suivi des sujets exposés. [71]

4.4.2. Dépistage :

Le dépistage doit se faire précocement pour isoler les sujets contacts infectés, mettre en place le traitement et limiter le risque de contagiosité des sujets contacts. Il repose sur des tests immunologiques, une radiologie du thorax et des examens bactériologiques/cliniques. [71]

4.4.3. Renforcer les stratégies de prévention :

En 2018, l'ONU et l'OMS élaborent de nouvelles stratégies de prévention destinés à mettre fin à l'épidémie de tuberculose d'ici 2030. Ces stratégies reposent sur un dépistage plus massif de l'infection latente potentiellement évolutive et la mise en place d'un traitement préventif permettant de réduire le réservoir d'infections et le nombre de nouveaux malades. [2]

L'OMS recommande un traitement préventif systématique chez les personnes à risque (personnes vivant avec le VIH et personnes en contact étroit avec des personnes présentant un diagnostic de tuberculose pulmonaire confirmé bactériologiquement).

Mais aujourd'hui il existe encore d'énormes lacunes dans le dépistage de la tuberculose et dans l'approvisionnement en traitement préventif. [2]

4.5. Vaccination :

4.5.1. Vaccin BCG :

Le premier vaccin contre la tuberculose a été développé par Albert CALMETTE et Camille GUERIN (BCG) avec des essais cliniques montrant une efficacité à 93%. Aujourd'hui ce niveau d'efficacité est remis en doute avec une efficacité évaluée à 50% environ pour les formes pulmonaires communes de l'adulte.

Le BCG est un vaccin vivant atténué contre la tuberculose. Il a été mis au point entre 1908 et 1921 par Calmette et Guérin à partir d'une souche de *Mycobacterium bovis* atténuée. [71]

a) Administration :

L'injection se fait par voie intradermique dans le bras (face postéro-externe) au-dessus de l'insertion distale du muscle deltoïde. La dose administrée chez les enfants de moins de trois mois est de 0,05 ml de vaccin, alors que chez les enfants âgés de 12 mois ou plus et adulte, la dose est de 0,1 ml de vaccin reconstitué. [73]

b) Efficacité :

Le BCG est efficace dans plus de 75% des cas contre le développement de formes graves chez l'enfant (méningite tuberculeuse et miliaire).

La protection induite par le BCG chez les adultes est controversée. Suite à de nombreuses études, des taux de protection très variables (de 0% à 80%) contre la tuberculose ont été mis en évidence selon que les études étaient menées dans les pays de forte ou de faible incidence.

La protection vaccinale semble diminuer au cours du temps (environ 15 ans). [74,75]

c) Contre-indications :

Il ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte/allaitante, les enfants de moins de 2 kg, les personnes ayant une allergie à un des composants, les patients ayant eu une infection tuberculeuse latente, une tuberculose maladie, ainsi que chez les immunodéprimés (notamment les personnes infectées par le VIH).

La vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile aiguë ou de dermatose infectieuse. [73,74,75]

d) Complications :

Les réactions attendues après vaccination sont le plus souvent locales :

- Induration au site d'injection, suivie d'une lésion pouvant s'ulcérer avec apparition d'un écoulement. Cela cicatrise en quelques mois.
- Érythème et sensibilité au niveau du site d'injection.
- Développement d'un ganglion régional de plus d'un centimètre de diamètre.

Mais parfois des complications plus graves sont possibles avec des réactions allergiques graves (choc anaphylactique), ostéite, ostéomyélite, abcès au site d'injection, infection généralisée par le BCG chez un patient immunodéprimé ou un enfant de moins de 1 mois.

De plus un risque d'apnée peut survenir en primo-vaccination chez les grands prématurés, ayant des antécédents d'immaturation respiratoire. [73,74,75]

4.5.2. Le vaccin dans la population mondiale :

Le vaccin BCG est aujourd'hui le seul vaccin avec une protection modérée contre les formes tuberculeuses chez le nourrisson et l'enfant. L'OMS recommande que dans tous les pays avec une incidence de tuberculose élevée une dose de vaccin soit fournie à tous les nourrissons dès que possible après la naissance. Dans les pays à faible incidence, il doit être limité seulement aux nouveau-nés et nourrissons à haut risque. [2]

4.5.3. Le vaccin en France :

Disponibilités :

Le vaccin BCG AJVaccines® n'est plus disponible en ville. Depuis 2015, il est distribué uniquement dans les centres de PMI, les centres de vaccinations publics et les centres de lutte antituberculeuse (CLAT). Il est remboursé par la sécurité sociale. [75]

Recommandations :

Depuis 2007, la vaccination de l'enfant qui avait été mise en place en 1950 n'est plus obligatoire, mais elle est fortement recommandée dans certains cas. Elle peut être réalisée jusqu'à l'âge de 15 ans et plus tard chez les professionnels du secteur sanitaire et social. Les vaccins disponibles sont réservés en priorité aux enfants les plus exposés afin de les protéger des formes graves.

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) recommande que le vaccin BCG chez le nourrisson à risque soit effectué à partir de 1 mois et préférentiellement au cours du deuxième mois. [76] Les enfants à risque sont les enfants âgés de moins de 5 ans qui sont nés dans un pays de forte endémie tuberculeuse

ou y ayant séjourné au moins 1 mois ; les enfants dont au moins l'un des parents est originaire d'un des pays à forte endémie, ayant un cas d'antécédent de tuberculose dans leur entourage et dans toutes situations jugées à risque d'exposition au bacille de Koch par le médecin (conditions de vie défavorables, conditions socio-économiques précaires...).

Cependant, une vaccination néonatale reste recommandée pour les nourrissons nés en Île de France, en Guyane et à Mayotte. [76]

Depuis 2019, la vaccination par le BCG chez les professionnels du secteur sanitaire et sociale n'est plus obligatoire. Le médecin du travail a la possibilité de proposer au cas par cas une vaccination par le BCG en fonction de l'évaluation du risque d'exposition et de contamination.

Pour les enfants âgés de moins de 6 ans (sauf pour ceux ayant résidé ou séjourné dans un pays à forte incidence), la réalisation d'une IDR préalable afin d'éliminer le risque de vacciner un enfant déjà infecté n'est pas nécessaire. [74,75]

4.5.4. Recherche et innovation de nouveaux vaccins :

Au vu des résultats de la vaccination par le BCG, il est nécessaire de trouver un vaccin beaucoup plus efficace qui offre une protection contre toutes les formes de tuberculose et dans tous les groupes d'âge. De nouveaux vaccins (16 vaccins) sont en cours d'évaluation clinique, de la phase I à III.

Aujourd'hui un candidat vaccin semble avoir une protection de 54% contre les tuberculoses chez les patients séronégatifs déjà infectés par le BK. C'est le M72/AS01E. [2]

En attendant un nouveau vaccin, il est impératif de maintenir et d'améliorer la couverture par le BCG dans le monde.

PARTIE II :

La tuberculose résistante

I. Qu'est-ce que la tuberculose résistante ?

1.1. Généralités :

Les progrès dans la lutte contre la tuberculose ont été ralentis ces dernières années par l'émergence de bacilles résistants aux antituberculeux. On parle de résistance lorsque les bactéries sont devenues insensibles aux antibiotiques. Ce phénomène de pharmaco-résistance a été observé pour la première fois chez *M. tuberculosis* avec l'utilisation de la Streptomycine en 1947. Puis, l'usage d'isoniazide en monothérapie a favorisé le développement d'autres mutations. Afin de prévenir ces mutants résistants, les polychimiothérapies ont été mises en place au cours du XX^e siècle. [77]

L'adaptation et la résistance aux antibiotiques de *Mycobacterium tuberculosis* repose sur des mutations ponctuelles de gènes. Ces mutations sont des phénomènes naturels chez les bactéries mais l'émergence de souches résistantes est favorisée par un mauvais usage des traitements. [41]

Afin de limiter l'émergence de tuberculose résistante, il est essentiel de mettre en place des procédures rigoureuses de prise en charge. [41]

1.2. Causes :

L'apparition de résistance est la conséquence directe d'une mauvaise prise en charge thérapeutique de tuberculoses sensibles. De nombreux facteurs accélèrent le développement d'une résistance tels que : [41]

- L'exposition de *Mycobacterium tuberculosis* à un seul médicament plutôt qu'à une poly-thérapie (prise en charge non standardisée).
- Médicaments de mauvaise qualité, ou approvisionnement difficile.
- Mauvaise observance ou arrêt précoce du traitement.
- Sous exposition à un médicament (concentration médicamenteuse inférieure à la CMI ou concentration minimale inhibitrice).

1.3. Tuberculose résistante : définitions :

Les tuberculoses résistantes sont classées et définies en fonction de la sensibilité de la souche aux antituberculeux. [40,41]

Si la souche est résistante à un seul antituberculeux, on parlera de **tuberculose mono-résistante**.

Le terme de **tuberculose poly-résistante ou PDR** s'applique quand la souche est résistante à plus d'un antituberculeux de première ligne, à l'exception de l'association Rifampicine-Isoniazide.

Le terme de **tuberculose multi-résistante ou MDR** est employé quand la souche est résistante au moins à l'Isoniazide et la Rifampicine.

On retrouve le terme de **tuberculose ultra-résistante ou XDR** quand la souche est résistante à n'importe quelle Fluoroquinolone et au moins un autre médicament du groupe A (Bédaquiline ou Linézolide), en plus des résistances à la Rifampicine et à l'Isoniazide.

Un autre terme est celui de la **tuberculose pré-ultra-résistante ou pré-XDR**. Elle est caractérisée par une résistance à une Fluoroquinolone en plus des résistances à la Rifampicine et l'Isoniazide.

On distingue deux types de résistances : [40,41]

- *La résistance primaire ou résistance parmi les nouveaux cas* : elle concerne les patients qui n'ont jamais reçu un traitement antituberculeux pendant plus d'un mois. Ces patients ont été contaminés par une souche d'emblée résistante.
- *La résistance secondaire ou résistance parmi les cas déjà traités* : elle concerne les patients ayant reçu un traitement antituberculeux pendant un mois ou plus. Il s'agit de patients porteurs d'une souche initialement sensible, devenue résistante en cours de traitement, en échec thérapeutique, en rechute ou reprise d'un traitement après abandon.

II. Epidémiologie : tuberculose MDR et XDR

2.1. Au niveau mondial :

Depuis plusieurs années, le nombre de cas de tuberculose résistante augmente régulièrement et en 2019 le nombre de cas ayant développé une tuberculose résistante à la Rifampicine était d'environ 0,5 million de personnes dans le monde, dont 78 % présentaient une tuberculose multirésistante. Le taux de tuberculose multirésistante ou de tuberculose résistante à la Rifampicine était de 3,3 % parmi les nouveaux cas diagnostiqués et 17% chez les cas déjà traités. [2]



Figure 14 : Incidence estimée de la tuberculose MDR en 2019, pour les pays comptant au moins 1000 cas [2]

L'incidence varie selon les pays et les régions du monde. Les pays où l'on recense le plus de tuberculoses résistantes parmi les nouveaux cas diagnostiqués sont l'Inde avec 27%, la Chine avec 14 % et la Fédération de Russie avec 8 %. (Figure 14)

Le nombre de cas de tuberculose ultra-résistante était estimé à 50 000 cas dans le monde en 2019.

En 2019, il y a eu environ 182 000 décès liés à une tuberculose MDR.

La proportion de cas de tuberculose MDR avec résistance associée aux Fluoroquinolones était de 20,1%. [2]

2.2. Sur le territoire français :

En France, la surveillance de la tuberculose pharmaco-résistante est assurée par le CNR-MyRMA depuis 1992. Le nombre de cas était de 82 en 2018 contre 40 cas en 1993 (voir figure 15). Ainsi, on observe une tendance à l'émergence des tuberculoses MDR et XDR au cours de ces dernières années. [78]

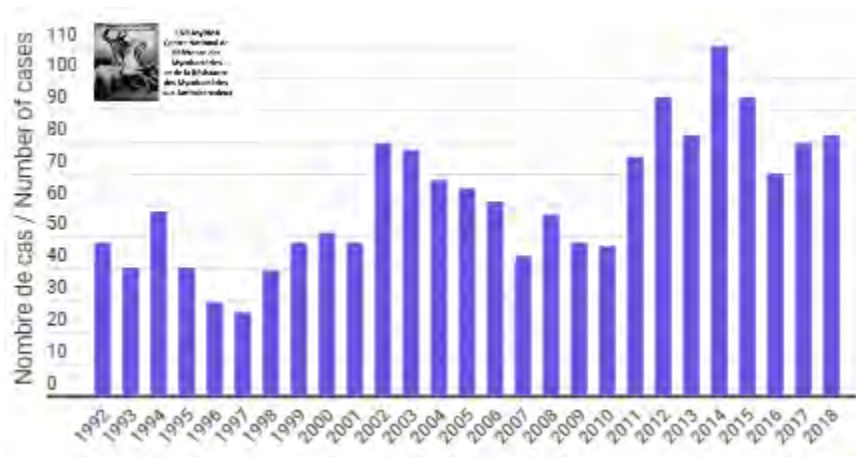


Figure 15 : Nombre de cas annuels de tuberculoses MDR, en France [78]

Parmi cette proportion de souches résistantes, 13 % soit 11 cas étaient également résistantes aux Fluoroquinolones et Aminocyclitolones (ancienne définition d'une tuberculose XDR) en 2018. [78]

III. Résistances du Bacille de Koch :

3.1. Résistances naturelles :

Les mycobactéries responsables de la tuberculose sont naturellement résistantes à un grand nombre d'antibiotiques. Cette résistance naturelle est stable, connue et peut être contournée.

Mycobacterium tuberculosis possède une résistance naturelle aux β -lactamines, aux Macrolides, aux Tétracyclines, aux Sulfamides et aux Glycopeptides. [79]

Cette résistance naturelle est due à une mauvaise perméabilité de sa paroi bactérienne. La structure particulière de la paroi mycobactérienne, très riche en lipide (+ de 50 % d'acides mycoliques) forme une couche lipidique très dense, responsable du caractère imperméable de l'enveloppe bactérienne à certains antibiotiques. (Figure 16) [79]

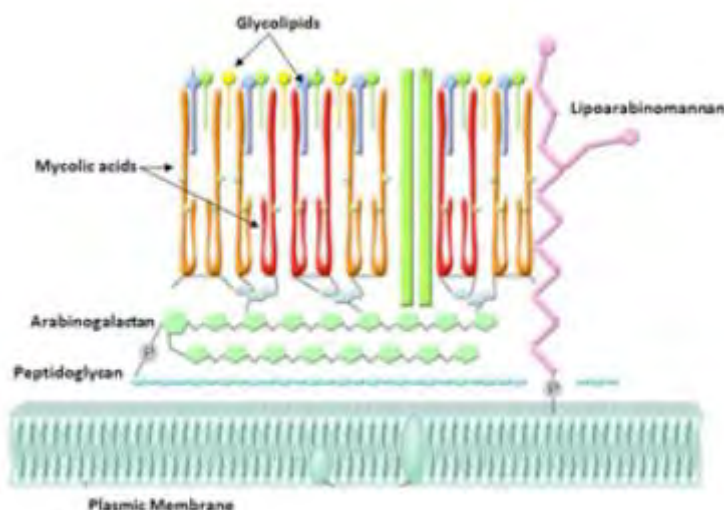


Figure 16 : structure de la paroi des mycobactéries [80]

La production de certaines enzymes (bêta-lactamases et aminoglycoside 2-N-Acétyletransférase) par les mycobactéries est aussi un mécanisme de résistance aux β -lactamines et aux Glycopeptides. [79]

3.2. Résistances acquises :

Une résistance est acquise lorsqu'une souche naturellement sensible à un antibiotique y devient résistante.

Chez les mycobactéries, la résistance est liée à la survenue de mutations apparaissant au niveau du chromosome. Ces mutations sont transmises à l'ensemble de la descendance bactérienne.

De façon générale, le transfert de résistances peut se faire d'une bactérie résistante à une bactérie sensible par transfert horizontal de plasmides. Chez *M. tuberculosis*, aucun plasmide de résistance n'a été décrit à ce jour. [81,82]

Les mutations responsables de la résistance aux antituberculeux affectent les gènes codant les enzymes activatrices ou les gènes codant pour la cible de l'antibiotique. Le plus souvent une mutation entraîne la résistance à un seul groupe de médicament. Si plusieurs résistances à plusieurs antibiotiques sont observées, elles sont généralement acquises indépendamment. La fréquence de survenue des mutations va varier en fonction de l'antituberculeux (de l'ordre de 10^{-5} pour l'Isoniazide et 10^{-8} pour la Rifampicine). [81]

3.3. Mécanisme d'émergence :

Les cavernes très riches en bactéries constituent un foyer nutritif permettant la multiplication des mycobactéries. Au sein de cette population sauvage, il existe une très faible proportion de mutants résistants aux antibiotiques. Ce sont des mutants spontanés par erreur de recopiage de l'ADN polymérase, phénomène naturel. [6,81,82]

L'administration d'un traitement antituberculeux exerce une pression sélective sur la population de *M. tuberculosis* en éliminant les bacilles sensibles mais laissant persister les mutants résistants. Ces mutants vont continuer à se multiplier et entraîner l'émergence d'une résistance à l'antituberculeux. (Figure 17) [6,81,82]

Cette molécule devient inefficace et les chances de succès du traitement antituberculeux diminuent. La combinaison de plusieurs molécules antibiotiques permet de limiter cette émergence de résistance.

Des schémas thérapeutiques inappropriés, une posologie inférieure à la CMI, une mauvaise qualité ou une mauvaise observance du traitement sont souvent associés à l'émergence d'une pharmacorésistance. [41]

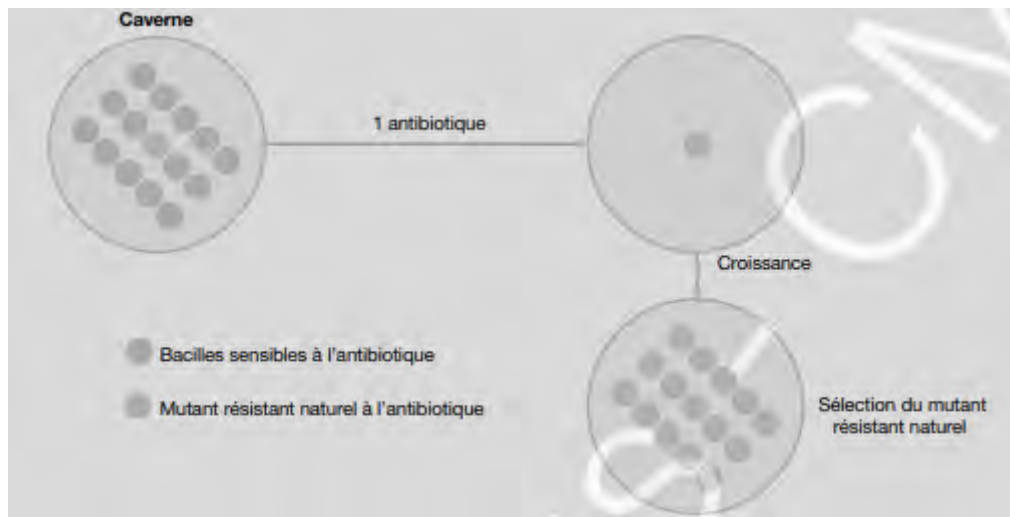


Figure 17 : Mécanisme aboutissant à la sélection d'un mutant résistant naturellement à un antituberculeux [6]

IV. Traitements :

Les médicaments antituberculeux sont classés en plusieurs groupes selon leur recommandation dans le schéma thérapeutique. Le groupe des antituberculeux de première ligne est composé des quatre médicaments utilisés dans la prise en charge de la tuberculose sensible. Les médicaments antituberculeux de deuxième ligne sont réservés aux tuberculoses pharmaco-résistantes. Ils sont regroupés dans les groupes A, B et C. (Tableau 2) [83]

	Groupes	Substances actives
Antituberculeux de 1° ligne		<ul style="list-style-type: none"> • Isoniazide • Ethambutol • Pyrazinamide • Rifampicine
Antituberculeux de 2° ligne	<u>Groupe A</u> : antituberculeux à inclure dans les schémas de traitement de tuberculose MDR	<ul style="list-style-type: none"> • Levofloxacine • Moxifloxacine • Bédaquiline • Linézolide
	<u>Groupe B</u> : Un des deux ou les deux sont inclus dans les schémas traitement de tuberculose MDR	<ul style="list-style-type: none"> • Clofazimine • Cyclosérine (<i>ATU nominative</i>) ou Térizidone
	<u>Groupe C</u> : antituberculeux à inclure quand les médicaments des groupes A et B ne peuvent pas être utilisés pour le traitement de la tuberculose MDR	<ul style="list-style-type: none"> • Delamanide • Imipénème-Cilastatine ou Méropénème • Amikacine ou Streptomycine • Ethionamide (<i>ATU nominative</i>) ou Prothionamide • Acide Para-aminosalicylique

Tableau 2 : groupes d'antituberculeux recommandés par l'OMS [83]

4.1. Les antituberculeux de deuxième ligne :

4.1.1. Groupe A :

a) Les Fluoroquinolones :

On retrouve dans ce groupe la Moxifloxacine et la Lévofloxacine. L'usage des Fluoroquinolones (FQ) de troisième génération (Lévofloxacine, Moxifloxacine) est préférable car elles sont plus efficaces sur le bacille de Koch que l'Ofloxacine (FQ de deuxième génération). [83]

La Lévofloxacine et la Moxifloxacine sont des bactéricides concentration dépendante à spectre large. Elles agissent en inhibant la topoisomérase II nécessaire à la réplication, transcription et réparation de l'ADN bactérien. La topoisomérase a pour fonction de réguler la conformation de l'ADN pour en permettre la réplication. Cette enzyme est codée par les gènes *gyrA* et *gyrB*. [53,84,85]

Les résistances aux Fluoroquinolones sont dues majoritairement à des mutations dans le gène *gyrA* conduisant à une perte d'affinité de l'enzyme pour l'ADN. Les codons le plus souvent modifiés sont les codons 94 et 90. La mutation du gène *gyrB* modifiant le codon 486 intervient également dans la résistance. [53]

Dans la prise en charge de la tuberculose, ces deux molécules sont utilisées hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). Chez le jeune enfant, et chez les patients ne pouvant pas avaler de comprimé, la Lévofloxacine en solution buvable (25mg/ml) est disponible sous "autorisation d'accès compassionnel". [86]

Les FQ sont cependant responsables de nombreux effets indésirables : des troubles digestifs avec un risque de développer une diarrhée à *Clostridium difficile*, des nausées et vomissements, des neuropathies périphériques, des réactions cutanées (photosensibilité ou des réactions cutanées bulleuses sévères), des convulsions (abaissement du seuil épiléptogène). Elles sont responsables aussi

de tendinopathies et de myalgies. Il faut donc être vigilant en cas d'administration concomitante de corticoïdes pouvant accentuer le risque de tendinopathies. L'effet secondaire qui nécessite une surveillance particulière est l'allongement de l'intervalle QT. Le patient devra passer des ECG avant et tout le long du traitement.

L'usage des Fluoroquinolones est contre indiqué chez les patients présentant déjà un allongement du QT, des troubles électrolytiques, une hypokaliémie non corrigée, un trouble du rythme cardiaque, une insuffisance cardiaque. Mais en cas de tuberculose résistante, ce ne sont que des contres indications relatives. Elles sont étudiées au cas par cas.

Les FQ sont contre indiquées chez l'enfant de moins de 18 ans et la femme enceinte et allaitante en raison de l'atteinte des tendons en croissance. Lors de l'administration, il sera important de préciser aux patients qu'il ne faudra par le prendre en même temps que des cations divalents notamment le fer et le zinc, d'anti-vitamine K, de sucralfate ou encore des anti-acides. Ces associations entraînent une diminution de l'absorption de la Quinolone. De plus, la Lévofoxacine, peut interférer avec la Lamivudine. L'Ofloxacin est un choix dans les régions à ressources limitées. En cas de résistance aux Fluoroquinolones, il est possible d'utiliser la Bédaciline. [84,85]

b) Bédaciline (SIRTURO®) :

La Bédaciline est un antibiotique de la famille des diarylquinolines. Elle a obtenu l'AMM en 2014 dans la tuberculose MDR-XDR. [87]

Elle agit en inhibant spécifiquement l'ATP synthase mycobactérienne, protéine essentielle dans la production de l'énergie indispensable à la bactérie. Elle a un effet bactéricide précoce sur les bacilles répliquants et dormants. La Bédaciline semble se lier à la sous unité c de l'ATPase au niveau des acides aminés 28, 59, 61, 63 et 66. Cette liaison entraîne une perturbation de la chaîne de transfert protonique, conduisant à une altération du cycle protonique et donc à la mort cellulaire. [87,88]

La CMI de la Bédaciline contre *M. tuberculosis*, est comprise entre 0,008 et 0,12mg/l aussi bien pour les souches sauvages que pour des souches multi-résistantes. [88]

En 2018, le CNR-MyRNA a réalisé un séquençage des gènes *Rv0678* et de *l'atpE*, gènes codant pour le régulateur transcriptionnel de la pompe d'efflux Mmp15 et de la sous unité c de l'ATP synthase. Des mutations de ces gènes affectant les CMI de la Bédaciline ont été détectées à travers plusieurs études. Les mutations du gène *atpE* peuvent conduire à une augmentation de 8 à 133 fois la CMI (0,25 et 4

mg/l). Ces mutations sont définies comme une résistance de haut niveau. Dans un cas clinique publié en 2014, une mutation croisée avec la Clofazimine semble liée au gène *rv0678*, augmentant la transcription des pompes d'efflux. Ces mutations conduisent à augmenter la CMI d'un facteur 2 à 8 (0,25 à 0,5 mg/l).

De récentes études ont identifié des mutations du gène *pepQ* responsable de résistance à la Bédaquiline et à la Clofazimine. Ces mutations conduisent à une augmentation des CMI de facteur 4. D'autres mutations récemment découvertes comme la mutation du gène *rv1979c* seraient responsables de résistance, mais les mécanismes restent inconnus. [53,88]

La dose de Bédaquiline est de 400 mg en une prise par jour les deux premières semaines puis de 200mg trois fois par semaine de la troisième à la vingt-quatrième semaine. L'OMS recommande que son administration se fasse sous observation directe de la thérapie ou DOT, afin de lutter contre l'apparition des multirésistances. Plusieurs études ont montré une utilisation sans risque de la Bédaquiline au-delà de six mois dans des programmes de suivi appropriés. Mais actuellement, son utilisation au-delà de six mois reste une utilisation hors du résumé des caractéristiques du produit (ou RCP). [88,83]

Cette molécule était réservée initialement à l'adulte. En 2020, son usage à la dose adulte s'est étendu chez les adolescents tuberculeux âgés de 12 ans à 18 ans et pesant au moins 30 Kg. [89]

La demi-vie de la Bédaquiline est particulièrement longue (environ 5 mois), ce qui a limité son usage dans les premiers mois de sa commercialisation.

Ses principaux effets indésirables sont des nausées, myalgies, céphalées, vertiges, troubles hépatiques avec augmentation des transaminases et bilirubine, et allongement du QT. Cet allongement du QT nécessite un ECG initial et un suivi régulier du rythme cardiaque par ECG tout au long du traitement. Le bilan électrolytique (potassium, calcium et magnésium) doit être surveillé. Il faut être vigilant lors de coadministration avec d'autres médicaments allongeant le QT comme la Clofazimine et les FQ. L'usage concomitant de la Bédaquiline avec le Délamanide peut être envisagé si un suivi suffisant est en place (ECG). [87,88]

La Bédaquiline est donc à éviter chez les insuffisants cardiaques, lors de bradyarythmies ou d'antécédent d'allongement du QT, en cas d'antécédent d'hypothyroïdie ou d'hypokaliémie.

Cette molécule est métabolisée par le cytochrome 3A4 (CYP 3A4). Ainsi la coadministration avec des médicaments qui induisent le CYP3A4 peut diminuer les concentrations plasmatiques de la Bédaquiline et réduire son effet thérapeutique. Donc la coadministration avec l'Efavirenz, l'Etravirine, la

Rifampicine/Rifabutine, la Carbamazépine, la Phénytoïne ou le Millepertuis doit être évité. *A contrario*, sa coadministration avec les inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter l'exposition systémique à la Bédaquiline, ainsi augmenter le risque d'effets indésirables. L'usage concomitant avec la Ciprofloxacine, l'Erythromycine, le Fluconazole, la Clarithromycine, le Kétoconazole ou le Ritonavir doit mener à une surveillance accrue des effets secondaires. [87,88]

Une étude menée en Afrique du Sud sur l'utilisation de la Bédaquiline pendant la grossesse ne retrouve pas d'effet tératogène significatif, si ce n'est qu'un faible poids de naissance, entre les nourrissons exposés *in utero* à la Bédaquiline à ceux qui ne l'avait pas été (2,690 kg pour les nourrissons exposés à la Bédaquiline contre 2,900 Kg chez les nourrissons non exposés à la Bédaquiline). Cependant, une seule étude ne peut affirmer avec certitude cette relation faible poids-Bédaquiline, il est donc nécessaire de confirmer ces résultats. [83]

c) Linezolid :

Le Linézolide (LZD) est un antibactérien appartenant à la classe des oxazolidinones. Il a été mis sur le marché en 2002. Son utilisation dans la tuberculose est hors AMM. [90,91,93]

Le LZD agit en inhibant la synthèse protéique bactérienne en se fixant sur le ribosome bactérien (ARN 23S de la sous unité 50S). Cette liaison empêche la formation du complexe d'initiation 70S, essentiel dans le processus de traduction. Il a un effet bactériostatique sur *M. tuberculosis*. (Figure 18) [92,93]

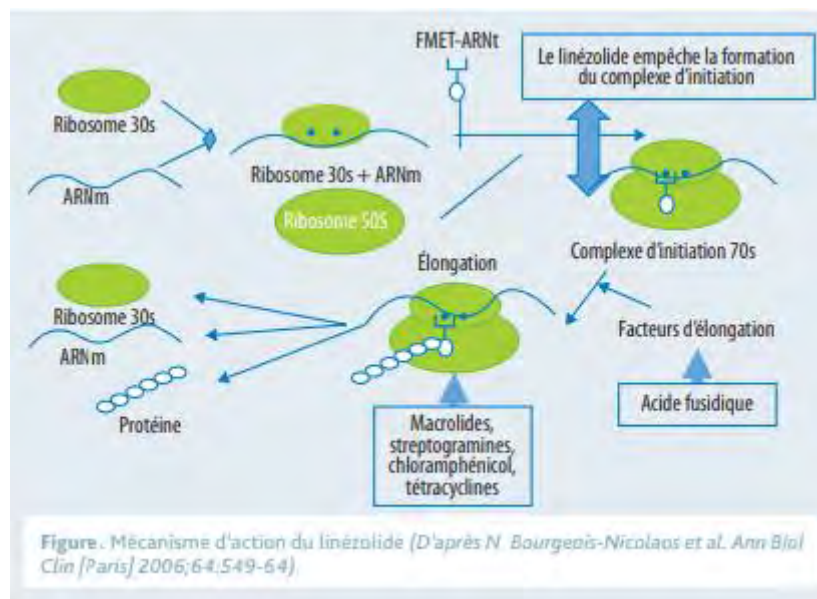


Figure 18 : Mécanisme d'action du LZD [93]

En 2018, le CNR-MyRNA a réalisé un séquençage des gènes *rrl* et *rplC* codant pour l'ARN 23 S et la protéine ribosomale L3. Ces deux derniers sont essentiels dans la synthèse protéique bactérienne. Il a été mis en évidence une mutation g2573t du gène *rrl* et des mutations C154R du gène *rplC*, responsables de résistance au Linezolide.

A travers une autre étude, une substitution du nucléotide G2814T du gène *rrl* a été détectée. Cette mutation conduit à une augmentation de la CMI du Linézolide à 8mg/L. Des mutations G22270C/T du gène *rrl* seraient également responsables de résistance avec une CMI augmentée à 2-4mg/L. Une autre mutation de ce gène a été identifiée : A2810C.

Dans le gène *rplC*, la mutation T460C est la plus fréquente cause de résistance avec une augmentation CMI de 2 à 32 mg/l). [53]

La posologie du LZD est de 600 mg par jour par voie orale. Le LZD est éliminé majoritairement par voie urinaire, ne nécessitant pas d'adaptation de posologie chez l'insuffisant rénal, mais aussi par oxydation non enzymatique donc il n'y a pas d'interaction avec le cytochrome P450. Il est un inhibiteur réversible de la monoamine oxydase. Il peut donc interagir avec des molécules sérotoninergiques et adrénérgiques et induire un syndrome sérotoninergique. Il faudra être vigilant si le patient prend des antidépresseurs (IMAO, inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS), Tétracycliques), ou des drogues (cocaïne, ecstasy).

Ses effets indésirables sont nombreux, limitant ainsi son usage. Ce sont surtout des troubles de la digestion et des céphalées. Mais des effets indésirables plus graves existent : une myelosuppression, des neuropathies périphériques/névrites optiques (si traitement > 28 jours), des colites à *Clostridium difficile*, une acidose lactique. Avec le risque de cytopénie accrue au-delà de 14 jours, une surveillance de la NFS/plaquettes une fois par semaine est nécessaire.

Le LZD est contre-indiqué chez les patients sous inhibiteurs de la monoamine oxydase A ou souffrant d'une HTA non contrôlée, une hypothyroïdie, une bipolarité, une schizophrénie... Il ne doit pas être administré chez la femme enceinte et allaitante dû fait d'une toxicité sur la reproduction chez l'animal.

Le LZD ne doit pas être pris avec des aliments riches en tyramine car il inhibe la monoamine oxydase. [91,92,93]

4.1.2. Groupe B :

a) Cyclosérine (CYCLOSERINE KING®) et Térizidone (TERIZIDON®) :

La Cyclosérine et le Térizidone interfèrent dans la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne. Ils sont disponibles sous "autorisation d'accès compassionnel", demande renouvelée en 2018. [94,95,96]

La Térizidone est une pro drogue de la Cyclosérine. [96]

Ces molécules doivent être prises en dehors des repas à une posologie de 10-15 mg/kg/j. La posologie sera ensuite ajustée en fonction des dosages sanguins avec une concentration résiduelle inférieure à 5 mg/l afin d'éviter une toxicité au niveau du système nerveux central.

Elles sont responsables de neurotoxicité avec troubles psychiques, pensées suicidaires, une hypersensibilité mais aussi des convulsions partielles ou tonico-cloniques lorsque les concentrations sériques sont élevées. Ainsi elles sont contre-indiquées chez des patients ayant des antécédents psychiatriques. [94]

b) Clofazimine (LAMPRENE®) :

La Clofazimine est active sur la majorité des mycobactéries, mais principalement utilisée dans le traitement de la lèpre. Elle est utilisée dans les tuberculoses pharmaco-résistantes, grâce à son activité bactériostatique. Elle agirait sur la déstabilisation de la paroi cellulaire de la mycobactérie. Elle est responsable de nombreux effets indésirables limitant son usage. Elle peut causer une coloration rose/rouge à noir/brunâtre de la peau et des yeux, mais aussi des sécrétions, une sécheresse et des démangeaisons de la peau et des yeux, des troubles digestifs (nausées, vomissements, gastrite et diarrhée) ainsi que des torsades de pointes avec allongement du QT à des doses supérieures aux doses habituelles. Son administration concomitante avec la Bédaquiline allonge le QT. Son administration doit se faire au cours d'un repas ou avec un verre de lait pour assurer une absorption maximale. [97,98]

4.1.3. Groupe C :

a) Délamanide (DELTYBA®) :

Le Délamanide a obtenu l'AMM en 2014 dans la prise en charge de la tuberculose MDR-XDR. [99] Il agit en inhibant la synthèse des acides méthoxymycoliques et cétomycoliques, composants de la paroi cellulaire des mycobactéries. [100]

La Délamanide a une fréquence de résistance spontanée estimée, située entre 10^{-5} et 10^{-6} . Le mécanisme de résistance des mycobactéries contre le Délamanide serait à une mutation dans l'un des 5 gènes de la coenzyme F420. A travers plusieurs études, des mutations des gènes *ddn*, *fgd1*, D49Y des gènes *fbiA* et du codon 318 du gène *fbiC* ont été décrites. Une étude récente menée par le CNR-MyRNA a confirmé que les gènes *ddn*, *fgd1*, *fbiA*, *fbiB* et *fbiC* sont responsables de résistances au Délamanide. [53]

Il doit toujours être administré dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans la tuberculose résistante. Il est recommandé d'administrer le Délamanide par thérapie sous DOT. Sa posologie est de 100mg, deux fois par jour pendant 24 semaines. Il est à prendre au cours du repas. Chez un enfant et adolescent de 12 à 18 ans pesant de plus de 50 kg, la posologie recommandée reste la même. Si le poids corporel est compris entre 30 et 50 kg, la posologie est de 50 mg deux fois par jour pendant 24 semaines. [99]

Cette molécule est responsable de nombreux effets indésirables tel que des troubles digestifs (vomissements, nausées, gastrite, perte d'appétit), céphalées, atteinte du système nerveux central avec insomnie, asthénie, sensation de vertige, acouphène, et allongement du QT au cours des 6-10 premières semaines de traitement, associé à une hypokaliémie. L'allongement du QT est en corrélation étroite avec le principal métabolite du Délamanide: le DM-6705. La formation de ce métabolite est régulée par l'albumine plasmatique et le CYP3A4.

Du fait du risque d'allongement du QT, un ECG initial et des ECG tout le long du traitement sont nécessaires.

Le Délamanide est métabolisé par le CYP 3A4 donc contre indiqué avec des puissants inhibiteurs. La coadministration augmente l'exposition de 30% au métabolite DM6705, avec un allongement du QT.

L'association avec un inhibiteur nécessite d'effectuer une surveillance plus fréquente par ECG pendant toute la période de traitement.

Sa forte liaison aux protéines plasmatiques le contre-indique lorsque l'albuminémie est inférieure à 28g/l. Cette hypoalbuminémie a été associée à un risque accru d'allongement du QT.

Etant donné qu'il est éliminé par voie hépatique, il est contre-indiqué chez l'insuffisant hépatique modéré à sévère mais aussi chez la femme enceinte. [100,101]

b) Carbapénèmes :

Les Carbapénèmes sont des molécules de la famille des bêta-lactamines. Elles ont été mises sur le marché en 1986. Elles agissent en inhibant la L-D-transpeptidase, une enzyme qui joue un rôle clé dans la synthèse de la paroi de *M. tuberculosis*. Les Carbapénèmes sont bien tolérés, et le Méropénème serait le plus actif contre le BK.

Dans certaines études, les Carbapénèmes étaient associés à l'Acide Clavulanique afin d'inactiver les bêta-lactamases (enzyme produite naturellement chez *M. tuberculosis*) qui détruit les bêta-lactamines. Un essai clinique *in vitro*, a permis de confirmer la synergie entre l'Acide Clavulanique et les Carbapénèmes. [102]

Leur usage reste limité par leur mode d'administration par voie intraveineuse et leur impact écologique.

c) Aminosides :

Dans ce groupe, on retrouve la Streptomycine, l'Amikacine et la Kanamycine.

L'Amikacine et la Kanamycine sont des médicaments injectables de premier choix. L'Amikacine a été mise sur le marché en 1996 et la Kanamycine en 1982 bien plus tard que la Streptomycine qui l'a été en 1947. Ce sont des Aminosides bactéricides concentration dépendante sur les bacilles extracellulaires en multiplication. Ces molécules agissent sur la synthèse protéique. Elles ciblent la sous unité 30 S du ribosome. Ils sont codés par les gènes *rpsl* et *rrs*. Cette liaison inhibe la traduction de l'ARNm en protéine, conduisant à une altération de la perméabilité de la membrane menant jusqu'à la rupture progressive de l'enveloppe bactérienne. [53,103,104]

Dans 60 % des souches résistantes à la Streptomycine, les mutations sont observées dans *rpsL* au niveau du codon 43. Dans 10 %, la mutation est localisée dans le gène *rrs*, au niveau des nucléotides 530 et 915. [53,104]

Les mutations les plus courantes observées dans les souches résistantes aux Aminosides se situent en position 1400 et 1401 du gène *rrs*. Ces mutations confèrent une résistance de haut niveau à ces deux antibiotiques. Le gène *eis* serait impliqué dans une résistance de faible niveau à la Kanamycine. [53,104]

La résistance à la Capréomycine implique une mutation du gène *tlyA* codant la rRNA-méthyltransferase. [53,105]

Les Aminosides sont des antibiotiques à marge thérapeutique étroite, nécessitant une surveillance adaptée. Le suivi repose sur la concentration plasmatique de l'antibiotique. On cherche à connaître la concentration maximale (pic plasmatique C_{max}) pour évaluer l'efficacité de l'antibiotique mais aussi la concentration résiduelle (C_{min}) qui est prédictive de la toxicité. La première dose se fait en fonction du poids (mg/kg/j). Cette dose sera ensuite adaptée en fonction du suivi pour limiter les effets toxiques du médicament. Les Aminosides sont éliminés majoritairement par voie rénale, ainsi la posologie devra être adaptée à la fonction rénale. [103]

Ces antibiotiques sont néphrotoxiques et ototoxiques. La néphrotoxicité est majoritairement une atteinte tubulaire proximale et est concentration indépendante et réversible. Il faudra donc être vigilant lors de coadministration avec des molécules néphrotoxiques comme les antiviraux, la Ciclosporine, le Méthotrexate ou le Tacrolimus.

A l'inverse, l'ototoxicité est concentration dépendante et irréversible, non appareillable. Pour les jeunes enfants, une surveillance attentive par audiométrie est nécessaire. Pour éviter cette toxicité chez les enfants, l'Aminoside peut être remplacé par le Délamanide ou la Bédaquiline. [43] De plus, il est essentiel d'être vigilant si le patient prend d'autres médicaments ototoxiques. Des troubles neuromusculaires peuvent être induits par les Aminosides.[103]

d) Éthionamide (TRECATOR®) et Prothionamide (TREVINTIX®) :

Ce sont deux molécules de la famille des thioamides, avec une structure similaire à celle de l'Isoniazide, entraînant des résistances croisées. [106] Elles sont disponibles "sous autorisation d'accès compassionnel". [107] Ce sont des prodrogues activées par une monooxygénase bactérienne (*ethA*). Cette enzyme est codée par le gène *ethA*. Sa synthèse est elle-même régulée par le gène *ethR*. L'Éthionamide acétyle le NADH et forme un adduit inhibant la synthèse des acides mycoliques. La posologie de l'Éthionamide est de 15-20 mg/kg/j. Elle doit être adaptée à la fonction rénale. [106,108]

Du fait de sa forte similitude de structure avec l'Isoniazide, l'Éthionamide interfère aussi sur la synthèse de l'acide mycolique en formant un adduit avec le NAD de l'enzyme enoyl-ACP- réductase. [108]

Chez les souches résistantes à l'Éthionamide, il a été détecté des mutations au niveau des gènes *ethA*, *ethR* et du promoteur du gène *inhA*. [53]

Ces molécules sont responsables de troubles gastro-intestinaux dose dépendante. Pour favoriser une meilleure tolérance digestive, il est recommandé d'augmenter progressivement les doses, de modifier la prise ou de prendre des antiémétiques. Elles peuvent aussi engendrer des troubles hépatiques, neuropathies périphériques/ névrites optiques et une hypothyroïdie.

Un examen ophtalmique est nécessaire avant mise en place du traitement. Il doit être contrôlé au cours du traitement. [43,106]

Il faudra être vigilant si ces molécules sont utilisées avec la Cyclosérine (potentialisation des troubles du système nerveux) ou avec l'Acide Para-amino-salicylique (potentialisation des risques d'hypothyroïdie). [69,106]

e) Acide Para-amino-salicylique (GRANUPAS®) :

Le PAS a l'AMM dans la prise en charge de tuberculose MDR-XDR depuis 2014. [109] Il agit en inhibant la synthèse d'acide folique et la synthèse de la paroi bactérienne. Il empêche l'apparition de résistances supplémentaires. [110]

Sa posologie est de 12g/j en deux ou trois prises. [110]

Cette molécule est responsable de nombreux effets indésirables dont les troubles gastro-intestinaux de type nausées, vomissements, ballonnements, diarrhées, d'hypothyroïdie, de vertiges ou encore de réactions cutanées d'hypersensibilité (pendant les trois premiers mois). [109,110]

Si le patient présente une mauvaise tolérance, il est possible d'introduire le médicament progressivement : en commençant par 10 mg en une fois et en doublant la dose tous les deux jours jusqu'à 1g. La posologie est ensuite fractionnée selon le schéma habituel. Ce médicament est contre-indiqué en cas d'allergie à l'Aspirine ou d'insuffisance rénale. Il est essentiel d'informer le patient de prendre son traitement avec un yaourt, une compote ou un jus de fruit pour bien protéger l'enrobage gastro-résistant dans un milieu acide et permettre une meilleure absorption. Le médicament ne doit être ni mâché, ni croqué. [110]

Il faudra être vigilant avec la prise de certains médicaments afin d'éviter des interactions médicamenteuses. En effet, l'Acide Para-amino-salicylique diminue l'absorption de vitamine B12 et de Digoxine, et majore les troubles gastro-intestinaux observés avec certains médicaments.

L'association PAS et Ethionamide n'est utilisée que si le schéma thérapeutique le nécessite car l'association majore les risques de troubles digestifs et d'hypothyroïdie. [69]

4.2. Diagnostic des résistances et prévention :

4.2.1. Tests moléculaires dans le dépistage des résistances :

Ces tests moléculaires mettent en évidence des mutations. Ils doivent cependant systématiquement être complétés par des tests phénotypiques. En effet, d'une part, ils peuvent détecter des mutations

silencieuses, qui n'auront pas d'impact sur la sensibilité de la souche mais risquent de favoriser le choix d'une molécule moins efficace que la molécule de référence pour laquelle la mutation a été détectée. D'autre part, ils ne détectent que les mutations les plus fréquentes et font courir le risque de traiter le patient avec une molécule inactive sur sa souche. [40]

a) Tests de dépistage des résistances à la rifampicine et à l'isoniazide :

Le Xpert MTB/RIF® :

Approuvé par l'OMS, il a été une avancée considérable dans l'amélioration du diagnostic. Ce test de diagnostic rapide permet à la fois d'identifier *M. tuberculosis* et la résistance à la Rifampicine.

Ce test met en évidence les acides nucléiques des mycobactéries appartenant au complexe tuberculeux mais aussi la région mutée responsable de la résistance à la Rifampicine grâce à des sondes spécifiques. La procédure se fait en trois étapes : extraction de l'ADN, amplification d'une séquence nucléaire spécifique et détection par hybridation des sondes marquées par des fluorophores. Son délai est court (moins de 2 heures). [40,43]

Ce test présente de bonnes performances diagnostiques avec une sensibilité de 94 % (un IC à 95 % compris entre 75,4%et 99,1 %) et une spécificité de 99 % (IC à 95 % compris entre 97,5 %-99,6 %) pour la détection des résistances. [40]

Ce test a été remplacé par le test MTB/RIFultra®, en 2017. Il permet de détecter *M. tuberculosis* dans des échantillons pauvres en bacilles. Il fait preuve d'une meilleure sensibilité dans la détection de *M. tuberculosis* mais d'une spécificité plus faible. [40]

D'autres entreprises ont développé des tests similaires, plus ou moins automatisés.

Genotype MTBDRplus® et Inno-LiPARifTB® :

Ces tests permettent de mettre en évidence les mutations du gène *rpoB* mais aussi les mutations des gènes *katG* et *inhA* conférant une résistance à l'Isoniazide. Leur principe est basé sur l'amplification des gènes d'intérêts par PCR suivie d'une hybridation sur bandelette de nitrocellulose. Ces tests permettent d'obtenir les résultats en 8 heures.

Ces tests présentent de bonnes performances diagnostiques avec une sensibilité de 93 % pour l'Inno-Lipa RIFTB® et 97 % pour le Géotype MTBDRplus®. Leur spécificité est de 98 % pour l'Inno-Lipa RIFTB® et 99 % Géotype MTBDRplus®. [40]

b) Tests de dépistage des résistances aux antituberculeux de seconde ligne :

D'autres tests existent, dont le test LPAGénotype MTBrst®. Il est recommandé pour détecter les cas de tuberculose ultra-résistante ou pré-ultrarésistante. Il permet d'identifier les mutations génétiques qui rendent les souches résistantes aux injectables de seconde ligne et aux Fluoroquinolones. [43]

Le teste génotype MTB-DRsl® détecte les résistances aux Fluoroquinolones et Aminosides. Il est recommandé par l'OMS dans la détection de résistances aux antituberculeux de second ligne. Les résultats sont rapides, obtenus en quelques heures. [111]

Le Deeplex MycTB® permet d'obtenir des résultats en trois jours. Cette méthode est basée sur le séquençage de nouvelle génération. [53]

Le diagnostic est aujourd'hui en développement grâce à de nouveaux tests, de nouvelles méthodes ou de nouveaux logiciels. Le but de l'OMS est de créer de nouvelles technologies pouvant être utilisées sur les lieux de soins, afin de faciliter le diagnostic rapide. Actuellement des tests sont en essai comme le test NextGenRDST® ou le test deeplex-MycTB®. Ils sont basés sur le principe de séquençage de l'ADN du génome entier ou de larges portions de génome, et permettent de détecter plusieurs mutations associées à une résistance directement à partir des échantillons de crachats. [1]

4.2.2. Conduite du dépistage dans le cas d'une tuberculose résistante :

Pour tout nouveau patient tuberculeux avec examen microscopique positif, ou examen microscopique négatif mais culture positive, un test moléculaire est recommandé sous 72 heures afin de confirmer qu'il s'agit bien d'une mycobactérie du complexe tuberculeux et de rechercher d'éventuelles mutations du gène *rpoB*.

Si une mutation conférant une résistance à la Rifampicine est détectée, il est recommandé de confirmer la mutation par un autre test sur un autre échantillon. Une fois la résistance affirmée, la sensibilité devra être testée par méthode phénotypique et génotypique pour l'ensemble des antituberculeux afin de mettre en place un traitement adapté. En France, toute souche résistante doit être adressée sans délai au centre national de référence (**CNR-MyRMA**). Le CNR est responsable de réaliser les tests phénotypiques et génotypiques complémentaires pour les souches MDR. [40,71]

4.3. Schéma thérapeutique :

4.3.1. Construction d'un schéma thérapeutique pour une tuberculose résistante :

- a) Anciennes recommandations (avant 2020) :

Traitement de la tuberculose MDR :

Pour traiter une tuberculose MDR, il était recommandé de personnaliser les schémas thérapeutiques à chaque patient avec l'association d'au moins quatre antituberculeux dont l'efficacité était sûre. La mise en place du schéma thérapeutique est dépendante des résultats de l'antibiogramme, mais dépendra aussi de l'avis du CNR. Chaque schéma comportait deux phases : une phase initiale (ou phase d'attaque) et une phase d'entretien. [40]

Ce schéma thérapeutique était long (18 mois minimum), avec une phase intensive de six mois minimum avec au moins quatre médicaments de deuxième ligne actifs et la Pyrazinamide, puis une phase d'entretien (maintenu jusqu'à 12 à 18 mois après conversion). [40,43]

L'OMS recommandait l'utilisation d'un agent injectable et une Fluoroquinolone de troisième génération. Cet agent injectable devait être utilisé minimum six mois et devait être gardé au minimum quatre mois après la conversion des cultures. [69]

Si la souche était sensible aux Fluoroquinolones, l'Aminoside pouvait être arrêté quatre mois après la conversion des cultures. *A contrario*, si la souche était résistante aux Fluoroquinolones, il devait être prolongé au moins six mois à un an avec une adaptation en fonction de l'évolution clinique et de la toxicité. En cas de suspicion élevée de résistance aux Fluoroquinolones, il était possible d'utiliser la Bédaquiline.

Ensuite, il était ajouté l'Ethionamide afin d'avoir au moins quatre médicaments de deuxième ligne. Si l'Ethionamide ne pouvait pas être utilisé, on pouvait utiliser la Cyclosérine ou l'Acide Para-amino-salicylique. Afin d'obtenir un schéma thérapeutique efficace, l'OMS recommandait d'utiliser l'association Ethionamide/Cyclosérine ou PAS/Cyclosérine. L'association Ethionamide/PAS ne devait être utilisée que si le schéma thérapeutique devait contenir les trois molécules (Ethionamide, PAS et Cyclosérine), car elle majore les effets gastro-intestinaux et hypothyroïdie. [53,69,112,113]

L'ajout d'un autre agent de deuxième ligne était envisagé si les quatre médicaments de deuxième ligne précédemment cités n'étaient pas d'une efficacité certaine.

Globalement, le traitement devait comporter si possible la Pyrazinamide, une Fluoroquinolone, un Aminoside, l'Ethionamide et la Cyclosérine.

Traitement de la tuberculose XDR :

La probabilité de guérison est plus faible que chez les patients atteints de tuberculose sensible ou MDR. Ainsi le traitement proposé par l'OMS était plus lourd et plus long avec une durée minimale de 24 mois. Le choix thérapeutique reposait sur l'avis d'experts. [40,43]

Il était recommandé d'utiliser :

- La Bédaquiline grâce à sa forte activité bactéricide et stérilisante.
- L'Isoniazide à forte dose à la phase intensive pour son activité bactéricide en l'absence de mutation du gène *katG*.
- Le Linézolide pour son activité bactéricide précoce afin de protéger la Bédaquiline de toute résistance.
- Le Délamanide.
- Un agent injectable pendant au moins un an.

- Une Fluoroquinolone si la souche était sensible, mais elle n'était pas considérée comme une molécule essentielle. La vigilance s'imposait si elle était associée à la Bédaquiline en raison de la majoration du risque d'allongement du QT.
- L'utilisation d'un agent de première ligne pouvait être envisagée si elle était susceptible d'être efficace.

b) Nouvelles recommandations de l'OMS (2020)

Schéma thérapeutique pour la tuberculose sensible à la Rifampicine et résistante à l'Isoniazide :

Avant de commencer ce schéma, l'OMS recommande d'exclure la résistance à la Rifampicine par des tests génotypiques et phénotypiques, ainsi que la résistance aux Fluoroquinolones et celle au Pyrazinamide afin d'éviter l'acquisition de résistances supplémentaires.

Pour ce type de patient, il est recommandé d'utiliser l'association : Rifampicine, Ethambutol, Pyrazinamide et Lévofloxacine pendant six mois.

Il n'est pas recommandé d'ajouter un agent injectable car ces agents sont associés à une augmentation des événements indésirables graves.

La Lévofloxacine est la fluoroquinolone de premier choix parce que ses effets sont mieux documentés dans les études. Ainsi son profil d'innocuité est mieux défini que celui des autres Fluoroquinolones, et elle a moins d'interactions médicamenteuses que la Moxifloxacine.

D'après l'OMS, la Lévofloxacine n'est pas recommandée s'il y a une intolérance connue aux FQ, un risque connu ou suspecté d'allongement du QT, une grossesse ou un allaitement, ou bien si une résistance à la Lévofloxacine est suspectée. Dans ces cas-là, le patient recevra un schéma thérapeutique comportant l'association de Rifampicine, Ethambutol et Pyrazinamide pendant 6 mois. [83]

Schéma thérapeutique court et entièrement oral pour la tuberculose MDR ou RR :

Avant la mise en place, il est important d'effectuer des tests rapides afin de s'assurer de la sensibilité aux Fluoroquinolones. Il faut de plus s'assurer que le patient n'a pas eu d'exposition antérieure à des médicaments de deuxième intention pendant plus d'un mois et que la tuberculose n'est pas disséminée ou extra-pulmonaire.

Ce schéma est entièrement oral. A travers plusieurs essais cliniques, il a été estimé une guérison dans 80% des cas. Il est composé de Bédaciline pendant six mois, en association pendant quatre mois avec la Lévoﬂoxacine ou Moxifﬂoxacine, l’Ethionamide, l’Ethambutol, l’Isoniazide à forte dose, le Pyrazinamide et la Clofazimine. Si l’examen direct reste positif après 4 mois, l’association peut être poursuivie jusqu’à six mois. Puis une fois la phase d’attaque terminée, une phase d’entretien est mise en place pendant 5 mois avec l’association Lévoﬂoxacine ou Moxifﬂoxacine, Clofazimine, Ethambutol et Pyrazinamide.

La Bédaciline a pour but de remplacer les agents injectables, afin de proposer des soins plus sûrs (effets indésirables excessifs des produits injectables), plus efficace et à moindre coût.

On favorisera l’usage de la Lévoﬂoxacine à celui de la Moxifﬂoxacine qui a un risque de cardiotoxicité cumulative.

Ce schéma n’est pas recommandé chez la femme enceinte et allaitante car l’Ethionamide est contre indiqué pour son risque de toxicité sur le fœtus. Il peut être envisagé chez un enfant âgé de plus de six ans avec un suivi adéquat. Chez le patient porteur du VIH, ce schéma est possible mais il faut porter une attention particulière sur les interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux (diminution de la concentration de la Bédaciline par l’Efavirenz et augmentation de sa concentration sous inhibiteur de protéase) et aux chevauchements des toxicités médicamenteuses (toxicités hépatiques, du système nerveux central, et neuropathies). [83]

Schémas thérapeutiques plus long pour la tuberculose MDR ou RR :

La composition de ce schéma peut être fixe ou personnalisée. Elle est déterminée par la sélection de médicaments efficaces, en association afin de maximiser la probabilité de guérison sans rechute. Le schéma va dépendre des besoins du patient et de la sensibilité de la souche bactérienne aux médicaments. La durée totale du traitement est de 18 à 20 mois soit 15 à 17 mois après conversion.

Ce schéma est établi en fonction du classement des molécules en trois groupes A, B et C. (Tableau 2) Le groupe A est considéré comme très efficace et recommandé en première intention, donc ces schémas plus longs doivent contenir de la Lévoﬂoxacine (ou Moxifﬂoxacine), de la Bédaciline, et du Linézolide. Le Groupe B est recommandé comme produit de deuxième choix et le Groupe C est constitué des molécules de dernier recours. Il peut être inclus dans ce traitement la Clofazimine et la Cyclosérine, l’Ethambutol, le Délamanide, le Pyrazinamide ou encore l’Imipénème-Cilastatine.

On associe au moins quatre antituberculeux susceptibles d’être efficaces dont trois médicaments du groupe A et un du groupe B. Il faut s’assurer qu’au moins trois antituberculeux restent inclus si la

Bédaquiline est arrêtée. S'il y a un risque que deux produits du groupe A soient arrêtés avant la fin du traitement, il est alors recommandé de débiter le schéma thérapeutique par 5 molécules efficaces.

Si dans ce schéma, seulement une ou deux molécules du groupe A peuvent-être efficaces, il sera alors inclus deux du groupe B.

Si aucun schéma n'est possible avec les molécules des groupes A et le groupe B, il est alors ajouté des molécules du groupe C.

Dans ce schéma thérapeutique, il n'est plus recommandé d'utiliser les agents injectables, ni l'Acide Clavulanique. L'Amikacine ou la Streptomycine peuvent être utilisés si le patient est âgé de plus de 18 ans avec une sensibilité démontrée et une surveillance étroite. L'usage de l'Acide Para-aminosalicylique, de l'Ethionamide ou du Prothionamide est envisageable si et seulement si la Bédaquiline, le Linézolide, la Clofazimine ou le Délamanide ne sont pas utilisés.

Lors de la composition du schéma thérapeutique, il faudra éviter de donner à l'enfant des produits injectables ainsi que le Délamanide (problème galénique du comprimé). Chez la femme enceinte ou allaitante, il est contre indiqué d'utiliser des agents injectables, du Prothionamide et Ethionamide en raison du risque tératogène de ces médicaments. La Bédaquiline et le Délamanide sont à éviter par manque de données. Pour les patients vivants avec le VIH, la composition du schéma thérapeutique n'est pas différente.

Malgré les recommandations de l'OMS, de nombreux pays n'ont pas mis en œuvre ces nouvelles recommandations et les patients continuent de recevoir des schémas thérapeutiques anciens et toxiques avec des agents injectables. [83]

BPaL: nouveau schéma thérapeutique dans la tuberculose MDR et RR avec résistance supplémentaire aux Fluoroquinolones :

Pour les patients atteints de tuberculose ultrarésistante, peu d'options thérapeutiques existaient. Le taux de réussite était très faible. Ainsi les chercheurs se sont penchés sur de nouveaux schémas thérapeutiques afin d'améliorer les traitements dans la tuberculose ultrarésistante, dont le schéma BPaL.

Ce nouveau schéma thérapeutique est composé de Bédaquiline, Prétomanide et de Linézolide pendant une durée de 6 à 9 mois (pour ceux qui avaient oublié des doses ou dont la culture restait positive entre le 4^e et 6^e mois). Il est recommandé chez les patients qui ont une tuberculose résistante aux fluoroquinolones et qui n'ont pas été exposé au préalable à la Bédaquiline et au Linézolide pendant plus de deux semaines.

La Bédaquiline est donnée à une posologie de 400mg les deux premières semaines puis à 200 mg trois fois par semaines. Le Prétomanide est utilisé à une posologie quotidienne de 200mg et le Linézolide de 1200mg réparti en deux prises. Cette nouvelle stratégie manque encore de données sur son efficacité et son innocuité, ainsi il n'est pas possible d'envisager une utilisation systématique chez les patients ayant une tuberculose ultrarésistante. Elle est envisagée en dernier recours selon les normes éthiques en vigueur. Elle doit être administrée sous étroite surveillance.

Ce traitement a été étudié dans l'essai Nix-TB. Les résultats montrent un effet favorable chez 90% des patients. Plusieurs études montrent une bonne efficacité du schéma thérapeutique dans la tuberculose XDR, avec une charge médicamenteuse plus faible, un coût financier plus faible (essentiel dans les pays n'ayant pas de sécurité sociale) et sans produits injectables. Cependant des effets indésirables préoccupants sont observés. Ce schéma poserait un problème de toxicité sur la reproduction (stérilité masculine). Durant cet essai, les effets secondaires les plus fréquemment observés étaient la neuropathie périphérique, les nausées, l'anémie, les vomissements, les maux de tête, la dyspepsie, l'acné, la diminution de l'appétit, les éruptions cutanées, le prurit, les douleurs abdominales, les douleurs musculosquelettiques l'augmentation de l'amylase, l'augmentation des transaminases et de la gamma-glutamyl-transpeptidase.

Durant le traitement, si la Bédaquiline ou le Prétomanide doivent être arrêtés, le schéma ne doit pas être poursuivi. Si le Linézolide doit être arrêté définitivement au cours des quatre premières semaines, le schéma doit être interrompu. *A contrario*, si le Linézolide doit être arrêté après les quatre premières semaines, il est possible de poursuivre la Bédaquiline et le Prétomanide.

En effet, le Prétomanide est une nouvelle molécule dérivée des nitro-imidazolines. L'agence européenne des médicaments (ou EMA) a autorisé l'utilisation de ce médicament sur le territoire européen avec un bénéfice estimé supérieur à ses risques. Son autorisation est "conditionnelle". Elle doit être combinée avec la Bédaquiline et le Linézolide chez les patients adultes atteints de tuberculose ultrarésistante ou non réceptifs au traitement de la tuberculose MDR. Cette autorisation conditionnelle exige la réalisation de suivis à long terme des patients. Le Prétomanide n'existe que sous une forme de comprimé de 200 mg. La dose recommandée est d'une prise quotidienne d'un comprimé et il doit être toujours pris en association avec la Bédaquiline et le Linézolide. Cette molécule agirait sur les bacilles qui se répliquent ou non. Son mode d'action n'est aujourd'hui pas clairement décrit, mais il semblerait qu'il inhibe la biosynthèse de l'acide mycolique et bloque ainsi la production de la paroi cellulaire mycobactérienne. Les effets indésirables les plus couramment observés sont les nausées, vomissements, troubles hépatiques. [115]

Le schéma BPaL n'est pas recommandé chez la femme enceinte et allaitante, ni chez l'enfant. Pour les patients atteints de VIH, quelques précautions doivent être prises en compte. En effet, l'Efavirenz réduit la concentration de la Bédaquiline mais aussi du Prétonamide, donc il sera envisagé de proposer un autre antirétroviral. Si le patient est sous la Zidovudine, une précaution particulière doit être appliquée car l'association avec le Linézolide augmente le risque de toxicité des nerfs périphériques et de myélosuppression. [83,114]

c) Recommandations actuelles en France :

Recommandations en France :

Le choix thérapeutique tient compte au cas par cas de l'origine géographique du patient, de son histoire, des traitements antérieurs reçus de leur tolérance, des comorbidités et des résultats des tests génotypiques et phénotypiques.

Il est recommandé de privilégier l'utilisation de Fluoroquinolone avec un Aminoglycoside, associé si possible à la Pyrazinamide, l'Ethambutol et l'Ethionamide. S'il y a présence d'une résistance à une ou plusieurs molécules : [40]

- La Cyclosérine sera préférée au PAS.
- La Linézolide pourra être proposé mais avec prudence.
- La Bédaquiline doit être réservée aux formes XDR.
- Les β -lactames sont utilisés en dernier recours.

Actuellement, au CHU de Toulouse, les choix thérapeutiques lors de résistances sont dépendants de chaque patient. Les molécules de deuxième intention, les plus souvent retrouvés sont la Lévofoxacine, l'Ethionamide, la Bédaquiline, la Térizidone, ou la Cyclosérine.

Actuellement au CHU de Bordeaux, les molécules principalement utilisées sont la Cyclosérine, le Linézolide, la Bédaquiline et la Moxifloxacine.

4.3.2. Mise en place d'un traitement préventif et tuberculose pharmaco-résistante :

Toute personne en contact avec un patient atteint de tuberculose résistante et présentant une ITL sera suivie pendant au moins deux ans. Si le patient développe une tuberculose maladie, il recevra le même traitement que le patient malade. [40]

A l'heure actuelle, l'OMS se concentre dans la recherche de traitement préventif avec l'usage de Lévofoxacine, Rifapentine, et Délamanide. Plusieurs essais cliniques sont en cours. [2]

4.3.3. Cas particuliers :

a) Grossesse :

Les Aminosides sont contre indiqués chez la femme enceinte. La Capréomycine sera privilégiée si un agent injectable est nécessaire. Des données suggèrent une tératogénicité sous Ethionamide et Prothionamide.

L'allaitement est à éviter en cas de tuberculose maladie.

Pour une femme en âge de procréer, il est recommandé d'effectuer un test de grossesse avant mise en place du traitement et d'administrer une contraception pendant toute la durée du traitement. [43]

b) Enfant :

Les enfants tolèrent bien les antituberculeux de deuxième ligne. La posologie doit être adaptée en fonction du poids de l'enfant. La problématique repose sur l'absence de formulation galénique adaptée à la pédiatrie. Une surveillance attentive par audiométrie est recommandée si l'un des agents injectables est utilisé chez un enfant. [43] Afin de diminuer le risque d'ototoxicité, on peut envisager de remplacer l'injectable par le Délamanide. En effet l'OMS préconise l'utilisation de Délamanide dès l'âge de trois ans. [99]

4.4. Traitements chirurgicaux :

Le traitement chirurgical est né bien avant les antituberculeux. Au début du XX^e siècle, la thoracoplastie était utilisée pour traiter les patients tuberculeux. Elle consiste à une résection d'une partie ou de la totalité du poumon. Jusqu'à 1970, cette résection était pratiquée dans les cas de tuberculose opérable. Depuis l'apparition des antituberculeux, la chirurgie n'est plus pratiquée en routine dans la tuberculose sensible. Avec l'émergence de tuberculose résistante, le recours à la chirurgie a progressivement repris de l'élan.

L'intervention chirurgicale peut être indiquée pour une tuberculose résistante avec des lésions limitées pour laquelle le nombre et le type de résistance aux antituberculeux ne permet pas d'envisager une guérison ou dans le cas de traitement des complications. Les séquelles pleuroparenchymateuses constituent le motif le plus fréquent au recours chirurgical.

Les indications chirurgicales sont :

- Lésions pulmonaires localisées chez un patient avec frottis ou culture positif après quelques mois de traitement bien conduit.
- Lésions pulmonaires localisées avec un risque élevé d'échec thérapeutique avec un traitement antituberculeux.

Cette intervention chirurgicale est discutée au préalable par une équipe pluridisciplinaire.

Elle est efficace et sûre si elle est réalisée dans de bonnes conditions avec des chirurgiens thoraciques expérimentés et d'excellents soins post-opératoires. La meilleure période se situe entre deux et six mois après le début du traitement (période où la charge bactérienne diminue afin de diminuer le risque de dissémination). [15,69,83]

4.5. Résistances croisées :

Comme on l'a vu précédemment, certaines mutations entraînant une résistance à un antituberculeux peuvent conférer une résistance à des antituberculeux d'une autre famille. On parle ainsi de résistance croisée. Il est important de les prendre en compte lors de la mise en place du traitement. [69]

Les résistances croisées les plus fréquentes concernent l'Isoniazide et l'Ethionamide par mutation du gène *inhA*. [69,108]

4.6. A la recherche de nouveaux traitements :

Bien que le taux de succès du traitement contre la tuberculose résistante s'améliore, il reste insuffisant. Dans la population mondiale débutant un traitement, les données récentes montrent un taux de réussite de 85% dans le traitement de la tuberculose sensible, et de 57% dans la tuberculose résistante. Cette différence est due à la complexité et à la durée du traitement. Ainsi, il est essentiel de se concentrer sur de nouvelles approches thérapeutiques avec des traitements de plus courte durée et moins toxiques.

Actuellement, 22 médicaments sont en essai clinique pour la prise en charge de la tuberculose sensible et résistante, dont 13 nouvelles molécules. Les autres sont des médicaments déjà employés dans le traitement de la tuberculose mais qui font l'objet de tests supplémentaires afin de proposer de nouveaux schémas thérapeutiques plus efficaces. Parmi eux, on retrouve la Rifampicine, la Moxifloxacine, la Lévofloxacine, la Clofazimine, le Prothionamide, le Délamanide, le Linézolide et la Bédaquiline. [2]

L'OMS se concentre essentiellement sur la Bédaquiline qui est la molécule prioritaire pour concevoir un schéma thérapeutique exclusivement oral. Un schéma thérapeutique par voie orale de six mois associant la Bédaquiline et le Linézolide retient notre attention. Dans des essais thérapeutiques de phase 3, l'efficacité est avérée dans 90% des cas de tuberculose MDR.

L'OMS recommande cette trithérapie orale chez des patient tuberculose XDR et non précédemment traité par Bédaquiline et Linézolide, ou au cas par cas en dernier ressort. Cette recommandation est restreinte en attendant des preuves supplémentaires d'efficacité et de tolérance. [2,83]

V. Suivi et surveillance :

Pour garantir une observance optimale du traitement et surveiller l'apparition d'effets secondaires, le patient est suivi tout le long de son traitement. Cela permet d'assurer l'efficacité du traitement et de prendre en charge rapidement les effets indésirables, plus fréquents avec les antituberculeux de deuxième ligne, et avoir une meilleure tolérance ce qui conduit à une meilleure observance. Un traitement mal prescrit ou mal conduit sont les causes principales de résistances.

5.1. Bilan initial :

Avant la mise en place du traitement, un examen clinique est effectué pour connaître ses antécédents de pathologie et de traitement du patient, son poids, pour observer son état clinique mais aussi pour adapter la posologie des antituberculeux. [40]

De plus, d'éventuelles contre-indications sont recherchées. Un bilan biologique comprenant un hémogramme, un ionogramme, un dosage des transaminases, bilirubine, phosphatase alcaline, gamma GT, une évaluation de la fonction rénale (créatinémie, natrémie, uricémie) est réalisé. Un test de dépistage du VIH est recommandé au minimum tous les six mois chez un patient à risque élevé de contracter le VIH, de même pour les hépatites B et C. Un ECG pour rechercher un allongement de l'espace QT complète ce bilan. [40]

La radiologie pulmonaire est systématique, ainsi qu'une consultation chez l'ophtalmologue afin de réaliser un fond d'œil, évaluer le champ visuel et la perception des couleurs. En effet, l'Ethambutol peut altérer ces paramètres ophtalmiques.

Les données d'utilisation d'antituberculeux de deuxième ligne chez la femme enceinte sont limitées. Par mesure de précaution, il est recommandé d'effectuer un test de grossesse au début du traitement chez les femmes en âge de procréer. [40,43]

5.2. Evaluation de l'efficacité et de la tolérance :

Afin de limiter un manque d'observance, l'OMS recommande la mise en place de DOT (Thérapie sous Observation Directe) dans les pays en voie de développement pour tous patients atteint de tuberculose résistante. Cette supervision par DOT permet de s'assurer que le patient prenne bien son traitement en l'incitant à venir chaque jour au centre de soin pour le recevoir. Les patients hospitalisés sont aussi soumis au DOT dans leur centre de soin.

Ce DOT prévoit une consultation avec la famille afin qu'un membre soit chargé de soutenir le patient durant toute la prise en charge.

Pour améliorer l'observance, le patient aura un suivi personnalisé par une équipe expérimentée (médecin et autres acteurs de santé), afin d'informer et d'accompagner le patient tout en prenant en compte les éventuels obstacles pouvant limiter l'observance. [40]

5.2.1. Suivi clinique :

Ces consultations cliniques ont pour but de surveiller le poids du patient, son état général, suivre son évolution symptomatique et l'interroger sur d'éventuelles apparitions d'effets indésirables. Elles sont réalisées chaque semaine le premier mois puis une fois par mois les mois suivants. Une consultation à 18 mois après le début du traitement est systématique.

En plus de ces consultations, d'autres entretiens d'information sont mis en place dont deux en début de traitement afin de fournir la totalité des informations et de s'assurer que le patient les ait intégrées. Un entretien en fin de phase d'attaque est destiné à expliquer le changement de traitement. [40,69]

5.2.2. Surveillance de l'imagerie :

Une radiologie pulmonaire est effectuée tous les trois à six mois et en fin de traitement. Une radiographie de contrôle est effectuée au 28^{ème} mois après le début du traitement.

Il est recommandé de faire une TDM thoracique en début de prise en charge (pour le diagnostic et le bilan d'extension) puis tous les six mois. [40,69]

5.2.3. Suivi biologique :

Des examens biologiques sont réalisés tout au long du traitement afin de surveiller la tolérance des antituberculeux par le patient. La créatinémie et la kaliémie sont mesurées deux fois par semaine en début de traitement puis une fois tous les mois car la majorité des antituberculeux ont une élimination rénale et certains sont néphrotoxiques.

La NFS se fait tous les mois en général et une fois par semaine les premiers mois si le patient reçoit du Linézolide.

Les enzymes hépatiques sont surveillées tous les mois en début du traitement, puis tous les trois mois. Si le patient est sous Bédaquiline, les enzymes hépatiques ainsi que la bilirubine sont surveillées tous les mois. Si le patient présente une hépatite virale, ils seront faits une fois par semaine les premiers mois puis toutes les quatre semaines.

Le taux de TSH est surveillé tous les six mois, lorsque le patient est sous Ethionamide et/ou PAS. [40,69,116,117]

5.2.4. Surveillance bactériologique :

Une recherche systématique du bacille de Koch à J15 est effectuée pour vérifier la négativité de l'examen microscopique et ainsi lever l'isolement. S'il est toujours positif à J15, l'examen sera réalisé une fois par semaine jusqu'à négativation.

Ensuite un frottis de fin de phase d'attaque est réalisé chez tous les patients expectorants à la fin du deuxième mois. S'il est positif, il est important de rechercher une résistance à la Rifampicine.

Un frottis de milieu de phase d'entretien permet d'évaluer que le patient est toujours négatif et ainsi poursuivre le traitement d'entretien jusqu'à son terme. S'il est positif, on peut penser que le patient est en échec thérapeutique.

Un frottis de fin de phase d'entretien est réalisé afin de déterminer le résultat final au bout de six mois de traitement.

Lors de tuberculose MDR ou XDR, les cultures sont effectuées au deuxième, au quatrième, au sixième et au neuvième mois. L'examen microscopique et la culture sont faits après guérison au cinquième et vingtième mois pour s'assurer que le patient ne rechute pas. [40, 43,69,116,117]

5.2.5. Autres surveillances : [69,116,117]

❖ Surveillance ophtalmique :

Un examen ophtalmique est systématique dès la mise en place du traitement, puis une fois par mois, si le patient prend de l'Ethambutol ou du Linézolide.

❖ Examen auditif :

Un audiogramme est effectué une fois par mois si le patient reçoit un agent injectable de deuxième ligne. Le suivi peut être plus rapproché chez les enfants.

❖ Soutien psychiatrique :

Pour certains patients, un suivi psychiatrique peut être recommandé pendant le traitement surtout en cas de prise de Linézolide ou de Cyclosérine.

❖ ECG :

Beaucoup d'antituberculeux de deuxième ligne allongent l'intervalle QT. Un ECG est réalisé à deux semaines de traitement puis tous les mois (surtout sous Bédaquiline).

❖ Suivi d'un antituberculeux à marge thérapeutique étroite :

Il est possible de suivre le taux sérique de l'Amikacine et de la Cyclosérine afin de s'assurer que le patient ne reçoit pas une dose toxique ou insuffisante. Ce suivi est mensuel.

5.3. Prise en charge des effets indésirables :

Les effets indésirables sont la principale cause d'abandon. Donc avant la mise en place du traitement, le médecin doit bien identifier les pathologies du patient, pouvant être associées à un risque plus élevé d'effets secondaires (diabète, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, séropositivité pour le VIH, malnutrition, alcool/drogue).

5.3.1. Les effets indésirables : [43,69,118]

Les effets indésirables apparaissent souvent en début du traitement. Ils sont le plus souvent transitoires et mineurs, ne nécessitant pas de traitement ou d'intervention. Quand ils sont plus sévères, une réduction ou arrêt du traitement avec mise en place d'un traitement correcteur peuvent être envisagés.

Les antituberculeux ont pour effets secondaires les manifestations suivantes :

- **Lésions cutanées** (rash, urticaire, photosensibilité...).
- **Troubles gastro-intestinaux** (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) sous Ethionamide, PAS ou Linézolide.
- **Troubles hépatiques** sous Pyrazinamide, Isoniazide, Rifampicine et PAS.
- **Toxicité rénale** sous Aminoside.
- **Toxicité vestibulaire, troubles de l'audition** sous Aminoside, Cyclosérine, Fluoroquinolone, Isoniazide, Ethionamide et Linézolide.
- **Neuropathies périphériques** sous Linézolide, Cyclosérine, Isoniazide, Ethambutol, Ethionamide, Aminoside, Fluoroquinolone.
- **Névrite optique** sous Ethambutol, Ethionamide et Linézolide.
- **Convulsions** (abaissement du seuil épileptogène chez les patients épileptiques) sous Cyclosérine, Fluoroquinolone et Isoniazide.
- **Troubles psychotiques** (idées suicidaires, psychose, dépression) sous Cyclosérine, Ethionamide, Fluoroquinolone, et Isoniazide.
- **Altération du rythme cardiaque** sous Bédacouline.
- **Hypokaliémie** sous Cyclosérine et Aminoside.

- **Perte d'électrolyte** responsable d'acidose lactique sous Linézolide (patient dépressif).
- **Atteinte hématologique** (aplasie médullaire, anémie).
- **Hyperuricémie / crise de goutte** sous Pyrazinamide.
- **Hypothyroïdie** sous Ethionamide et PAS.
- **Douleurs articulaires (tendinite, arthralgie)** sous Fluoroquinolone, Pyrazinamide, et Bédaquiline.

Tout effet indésirable doit être enregistré et déclaré au centre de pharmacovigilance de la région.

5.3.2. Traitements correcteurs : [43, 69,118]

Les effets indésirables mal tolérés justifient la mise en place d'un traitement correcteur.

a) Toxicités digestives et hépatiques :

On retrouve fréquemment en début du traitement des **troubles gastro-intestinaux**. Pour les **douleurs digestives**, on recommande un IPP par voie orale ou un anti-H2 (ne pas associer le protecteur gastrique avec les Fluoroquinolones en raison d'une interaction médicamenteuse).

Les **nausées** sont souvent observées les deux premières semaines, pouvant nécessiter un antiémétique de type Métoprolol ou Ondansétron (attention au risque d'allongement du QT). Ils doivent être pris trente minutes avant la prise de médicament. De plus, il faut penser à vérifier les signes de déshydratation (soif intense, sécheresse buccale, yeux enfoncés et regard terne, peau sèche froide et pâle, apparition d'un pli cutané, pression artérielle diminuée).

Pour la prise en charge de **diarrhée**, on peut recommander au patient de bien s'hydrater et lui proposer un anti-diarrhéique de type Lopéramide. La diarrhée est observée avec la majorité des antituberculeux, souvent en début de traitement puis s'améliore au bout de quelques semaines.

En début de traitement, il est souvent observé une **hépatotoxicité** légère et transitoire, comparable à celle d'une hépatite virale (cytolyse : élévation des enzymes hépatiques).

Si l'hépatite est associée à des symptômes cliniques, la prise en charge sera différente en fonction du niveau des enzymes hépatiques :

- Si le taux des enzymes hépatiques est inférieur à 5 fois la normale, le traitement est continué avec un suivi hebdomadaire.
- Si le taux des enzymes hépatiques est supérieur à 5 fois la normale, le traitement est arrêté. Si la fonction hépatique redevient normale après arrêt du traitement, il est possible de réintroduire le traitement progressivement en débutant par le médicament le moins toxique pour terminer par le plus toxique, sur une courte période (une semaine) avec contrôle de la fonction hépatique.

b) Néphrotoxicité :

La prise d'Aminoside est responsable de **néphrotoxicité** conduisant à l'arrêt du médicament. La fonction rénale est régulièrement évaluée via la mesure de la créatininémie. Si elle s'améliore, une réintroduction du traitement peut être envisagée.

c) Ototoxicité :

Les Aminositides sont responsables d'**ototoxicité** notamment chez les insuffisants rénaux. Il est conseillé de réduire voire d'arrêter totalement le traitement. Ce dernier pourra être changé pour la Bédacouline ou un antituberculeux du groupe 4.

Les **toxicités vestibulaires** souvent irréversibles. Elles nécessitent l'arrêt immédiat du traitement.

d) Toxicité neuropsychologique :

Il est très fréquemment observé des **neuropathies périphériques**. Elles se manifestent par des douleurs dues à une atteinte des nerfs du système nerveux périphérique et des troubles sensitifs des membres inférieurs, des faiblesses menant parfois à des difficultés à la marche. Les personnes les plus vulnérables sont les femmes enceintes/ allaitantes, les alcooliques, les personnes dénutries, les diabétiques, les patients atteints du VIH ou insuffisants rénaux et insuffisants hépatiques chroniques.

Un traitement préventif à base de Pyridoxine (vitamine B6) par voie orale est souvent recommandé :

- Patient sous Isoniazide : 10 mg/j.
- Patient sous Linézolide : 50 mg/j.
- Patient sous Cyclosérine : 50 mg/j pour 250 mg de Cyclosérine.

En traitement curatif, le patient recevra 100 à 200 mg de Pyridoxine/j en une prise pour un adulte. Chez un enfant de moins de 12 ans, la dose recommandée est de 20 à 40 mg/j en deux prises, et pour un enfant de plus de 12 ans de 60 à 100 mg/j en deux prises. Il lui sera proposé en complément du Paracétamol avec un anti-inflammatoire et des séances de kinésithérapie. Si les symptômes ne sont pas soulagés, il lui sera prescrit de la Carbamazépine ou de l'Amitriptyline.

La **névrite optique** est un effet indésirable important qui nécessite l'arrêt du traitement avec consultation ophtalmique. Elle est réversible à l'arrêt.

Des **atteintes du système nerveux central** sont parfois observées, caractérisées par des **convulsions**. Chez un patient épileptique, l'épilepsie doit être contrôlée avant de débiter le traitement antituberculeux. Si les convulsions apparaissent sans antécédent, un traitement antiépileptique peut être débuté si les convulsions persistent. Il peut être maintenu tout le long du traitement.

Les **psychoses** sont réversibles à l'arrêt du traitement. Sous Cyclosérine, les psychoses peuvent être sévères conduisant à l'arrêt. Une réintroduction progressive avec diminution du dosage est possible. Si le patient a des envies suicidaires, il est important de le maintenir hospitalisé avec arrêt de Cyclosérine, ou réduction de l'Ethionamide. Il sera prescrit au patient un antidépresseur de type Amitriptyline. L'utilisation d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine est proscrite si le patient est sous Linézolide en raison d'un risque accru du **syndrome sérotoninergique**. Un suivi psychiatrique sera mis en place.

Le **syndrome sérotoninergique** se caractérise par une altération de l'état mental (confusion, délire, agitation), une hyperactivité autonome (tachycardie, hypertension, hypersudation, diarrhée, hyperthermie), et des anomalies neuromusculaires (tremblement, frisson, hyperréflexie, akathisie, mydriase).

e) Toxicités cardiaques :

La prise en charge des **troubles du rythme cardiaque** par allongement du QT repose sur l'arrêt du traitement.

L'**hypokaliémie** peut entraîner des troubles du rythme cardiaque. Ainsi le patient est supplémenté en potassium avec du chlorure de potassium par voie orale auquel on associe toujours du magnésium pour une meilleure assimilation du potassium par l'organisme. Si l'hypokaliémie est très sévère, une prise en charge en urgence est nécessaire avec arrêt immédiat du traitement.

L'**acidose lactique** sera prise en charge en urgence avec arrêt du traitement.

f) Autres toxicités :

L'**hyperuricémie** peut mener parfois à l'apparition de crise de goutte. Dans ce cas-là, une adaptation de la posologie, voir un arrêt du traitement est nécessaire.

Une **hypothyroïdie** se caractérise par une fatigue, somnolence, intolérance au froid, sécheresse cutanée, cheveux secs et cassants. Sa prise en charge est basée sur la prise de Lévothyrox® (dosage adapté au poids du patient et sa TSH).

Des **douleurs articulaires** sont souvent mineures, ne nécessitant pas forcément de prise en charge. Si elles ne sont pas tolérées, il est recommandé de prendre un anti-inflammatoire avec du Paracétamol. Les Fluoroquinolones peuvent entraîner des **tendinites**. Le patient sera mis au repos pendant plusieurs semaines. Une prise d'anti-inflammatoire peut être associée.

Ainsi la prise en charge des effets indésirables a une place importante dans le traitement de la tuberculose afin d'assurer une meilleure tolérance du traitement par le patient et ainsi avoir une bonne observance.

PARTIE III :

Accompagnement en officine du
patient tuberculeux tout au long de
son parcours de soin

I. Le pharmacien d'officine :

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé de proximité jouant un rôle central dans la coordination entre le patient et le corps médical. Il est impliqué dans les soins de premiers recours et est souvent considéré comme un professionnel de santé de première ligne. Le pharmacien a pour rôle de dispenser les médicaments tout en détaillant la prescription, d'expliquer la prise des médicaments, de prévenir des effets secondaires possibles et de proposer dans certaines circonstances un plan de prise, mais pas seulement. Ces dernières années, la profession pharmaceutique a évolué considérablement. La loi du code de la santé publique de 2019 marque le début de la revalorisation de l'exercice officinale avec de nouvelles missions. [119]

1.1. Les droits et lois : profession de la pharmacie d'officine :

1.1.1. Code de la santé publique :

D'après le code de la santé publique (CSP), article L. 5125-1-1 A du 24 juillet 2019, les pharmaciens participent à plusieurs missions : [119]

- Contribuent aux soins de premier recours.
- Participent à la coopération entre professionnels de santé.
- Participent à la mission de service public de la permanence des soins.
- Concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé.
- Peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients.
- Peuvent assurer la fonction de pharmacien référent d'un établissement.
- Peuvent être désignés comme correspondants par le patient dans le cadre d'un exercice coordonné. Ils peuvent, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques et ajuster, au besoin, la posologie.
- Peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes.
- Peuvent effectuer l'administration de vaccins dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, ainsi que la prescription de certains vaccins.

- Peuvent dans le cadre de protocoles inscrits dans un exercice coordonné au sein des dispositifs délivrer pour certaines pathologies et dans le respect des recommandations de la HAS, des médicaments dont la liste est fixée par arrêté.

1.1.2. Code de déontologie du 14 mars 1995 :

Protection de la santé publique : Art. R. 4235-2 : [120]

“Le pharmacien exerce sa mission dans le respect de la vie et de la personne humaine. Il doit contribuer à l’information et à l’éducation du public en matière sanitaire et sociale. Il contribue notamment à la lutte contre la toxicomanie, les maladies sexuellement transmissibles et le dopage.”

Dignité et indépendance professionnelle : Art. R.4235-3 : [120]

“Le pharmacien doit veiller à préserver la liberté de son jugement professionnel dans l’exercice de ses fonctions. Il ne peut aliéner son indépendance sous quelque forme que ce soit. Il doit avoir en toutes circonstances un comportement conforme à ce qu’exigent la probité et la dignité de la profession. Il doit s’abstenir de tout fait ou manifestation de nature à déconsidérer la profession, même en dehors de l’exercice de celle-ci. Le pharmacien doit se refuser à établir toute facture ou attestation de complaisance.”

Secret professionnel : Art. R. 4235-5 : [120]

“Le secret professionnel s’impose à tous les pharmaciens dans les conditions établies par la loi. Tout pharmacien doit en outre veiller à ce que ses collaborateurs soient informés de leurs obligations en matière de secret professionnel et à ce qu’ils s’y conforment.”

1.2. Rôle du pharmacien dans la tuberculose :

Dans le cadre de la tuberculose, les rôles du pharmacien peuvent être multiples :

- **Sensibiliser et informer le public, promouvoir la prévention et le dépistage**

Le pharmacien peut intervenir en transmettant toutes les informations sur la tuberculose et les moyens de prévention. Il est au cœur des campagnes de prévention en mettant à disposition des patients des outils tels que des brochures mais aussi en rappelant au patient les règles d'hygiène, la nécessité de porter un masque, les modalités de contamination ainsi que l'importance de la vaccination chez certaines catégories de patient. De plus, il a pour rôle d'orienter le patient vers des structures plus spécifiques comme le CLAT, si nécessaire. Malgré l'évolution du métier dans le dépistage, le pharmacien d'officine ne peut pas dépister un patient, ni pour la primo-infection ni pour la tuberculose maladie. [121,123,124]

- **Acte de dispensation**

L'acte de dispensation inclus l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance (vérifier la validité, la conformité, ...) tout en y associant des conseils pharmaceutiques sur son traitement antituberculeux. Cette dispensation se fait généralement au comptoir mais elle peut parfois se faire dans un endroit plus discret sur rendez-vous à l'écart des autres patients afin de respecter la confidentialité. Lors de la dispensation, l'information au patient est cruciale. En effet les patients non informés peuvent modifier le schéma thérapeutique, supprimer un ou plusieurs médicaments. [121,122]

- **Promouvoir le bon usage du médicament**

Lors de la dispensation, le pharmacien doit expliquer les modalités de prise des antituberculeux de façon claire et précise, et vérifier la bonne compréhension du patient. Il est primordial que le pharmacien adapte ses conseils en fonction du mode de vie du patient. Il se doit d'insister sur la nécessité d'une prise régulière de son traitement même en l'absence de symptômes, afin de limiter les rechutes ou d'éviter l'émergence de résistances. Le pharmacien doit également apprendre au patient à gérer les effets indésirables de son traitement à travers une éducation. Le traitement de la tuberculose maladie

est long et lourd, nécessitant la prise de plusieurs médicaments par jour, Ainsi le pharmacien se doit d'aider le patient à faciliter sa prise des antituberculeux en élaborant un plan thérapeutique personnalisé afin de garantir une bonne efficacité. Il doit également aider le patient à adapter ses prises de médicaments dans des situations particulières (en cas d'oubli ...). [121,122,124,125]

- **Aider le patient à l'apprentissage de l'autosurveillance**

Le pharmacien doit éduquer le patient à la reconnaissance des signes d'alerte : les signes évocateurs d'un mauvais contrôle de la maladie, les effets indésirables majeurs... En effet, les antituberculeux ont des effets indésirables qui parfois peuvent conduire à l'arrêt du médicament. Il se doit donc d'informer le patient des effets secondaires fréquents, susceptibles de bouleverser son quotidien et modifier sa qualité de vie. [121,122,124]

- **Soutenir et accompagner le patient :**

Le pharmacien a une place importante dans l'accompagnement du patient, de son diagnostic au moment de la mise en route des traitements et tout au long de la prise en charge. En effet par son accessibilité, sa bonne connaissance du patient et de son environnement, c'est un soutien majeur pour le patient lors de la mise en place du traitement et tout au long de la prise en charge. En effet il peut être disponible et à l'écoute sans jugement, faire preuve d'empathie valoriser les efforts réalisés. Il est important que le patient se sente soutenu et accompagné pendant toute la durée de son traitement, afin qu'il comprenne bien sa maladie, l'importance de la prise régulière du traitement et de la continuité de celle-ci. [121,122,124,125]

Afin de garantir une bonne observance, le pharmacien peut inviter le patient à participer à des entretiens pharmaceutiques.

1.3. L'entretien pharmaceutique :

Depuis la loi HPST de juillet 2009, et la convention nationale du 4 avril 2012, le pharmacien d'officine peut accompagner et suivre les patients. C'est une ouverture vers la coordination de la prise en charge des patients chroniques. [126]

Cet accompagnement est fait sous forme d'entretiens pharmaceutiques permettant de rendre le patient plus autonome sur la gestion de sa maladie et son traitement, mais aussi de le soutenir. Le pharmacien peut y contribuer efficacement au sein d'une équipe multi professionnelle et interdisciplinaire, dont un médecin doit obligatoirement faire partie. Ce parcours de soin offre un accompagnement personnalisé et coordonné du patient selon un protocole précis et réglementé. Les échanges d'informations entre les différents professionnels de santé impliqués favorisent leur coordination et améliorent la prise en charge et la qualité de ses soins.

L'objectif de cet accompagnement est de permettre une meilleure adhésion du patient aux traitements, d'améliorer sa qualité de vie, d'améliorer son observance pour éviter le risque de rechute et améliorer l'efficacité du traitement.

Ces entretiens pharmaceutiques se réalisent en officine dans un lieu de confidentialité et sur rendez-vous, après accord du patient. Cet entretien doit être préparé à l'avance afin de prendre connaissance du dossier du patient et adapter au mieux l'entretien.

Actuellement, les pharmaciens d'officine peuvent accompagner les patients sous anticoagulants oraux, les patients asthmatiques traités par corticoïdes inhalés, les personnes âgées polymédiquées ainsi que les patients sous anticancéreux oraux.

Dans la prise en charge de la tuberculose, l'adhésion thérapeutique est l'un des enjeux majeurs pour améliorer l'observance. Ainsi, l'accompagnement personnalisé par un pharmacien paraît donc essentiel. [126,127,128].

II. La thérapie sous observation directe ou DOT : optimisation de l'administration des antituberculeux.

Les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose recommandent que tous les traitements de la tuberculose se fassent par DOT. Mais en pratique, cela reste compliqué. [83]

2.1. En quoi consiste la DOT ?

La DOT consiste à administrer les médicaments sous surveillance directe d'un agent de santé, d'un ami, d'un parent ou d'une personne proche. La personne observe le patient prendre ses médicaments antituberculeux en temps réel et s'assure ainsi qu'il suit le traitement prescrit.

La DOT doit être maintenue pendant toute la durée du traitement. Il peut être administré en milieu hospitalier ou en ambulatoire (dans une unité de soin, dans un établissement de traitement désigné ou à domicile).

Cette méthode permet de vérifier que le malade ne rate pas des prises de médicaments et qu'il ne fait pas un choix en prenant seulement un médicament.

Il est utile pour les personnes à risque, qui sont les plus vulnérables et qui ont un faible accès aux soins (migrants, clandestins, sans domicile fixe), mais aussi pour ceux qui ont des risques accrus d'abandonner leur traitement (patients alcooliques ou drogués, atteints du sida). Il est recommandé pendant la phase intensive du traitement pour tous les patients et de le poursuivre pendant la phase de continuation pour les patients fragiles. [83,125,129]

2.2. Objectifs :

La DOT a pour objectif de réduire le coût pour le patient en trouvant le centre de traitement le plus pratique et ainsi faciliter l'adhésion. [83,125,129]

2.2.1. Améliorer l'observance du patient :

L'observance thérapeutique est définie comme la cohérence entre le traitement prescrit à un patient et la capacité de ce dernier à respecter la prescription, tant dans la durée que dans la posologie. L'OMS estime qu'en moyenne 50% des traitements prescrits dans le monde sont suivis, tous types de pathologies confondus.

En effet, la prise régulière d'un médicament pendant une longue période en respectant les prescriptions, n'est pas une conduite humaine normale. Un dialogue continu entre le personnel soignant et le malade est un élément clé dans la construction d'une relation de confiance permettant ainsi une meilleure prise en charge du patient. La supervision est un bon moyen de maintenir cette communication et d'améliorer l'éducation du malade. C'est une occasion de contact journalier permettant au patient de poser des questions ou de résoudre des problèmes qu'il rencontre tout au long de son traitement. [125,130,131]

Pour garantir une bonne observance du traitement, la DOT doit convenir au patient.

2.2.2. Non observance :

La mauvaise observance d'un traitement a des conséquences au niveau individuel mais aussi au niveau collectif par l'émergence de souches résistantes. Ainsi, la prise en charge est plus longue, plus coûteuse et plus toxique pour le patient.

Elle est souvent constatée au bout d'un mois de traitement lorsque le malade ne présente plus ou presque plus de symptômes. En effet, il ne ressent plus le besoin de prendre son traitement et donc les risques de l'abandonner augmentent. Cet abandon peut être dû à un manque de soutien ou une mauvaise organisation du personnel de santé ou à une mauvaise accessibilité à son traitement et les soins. Un patient qui doit parcourir de longue distance pour recevoir son traitement présente un risque d'inobservance plus élevé. Ainsi les services de lutte antituberculeuse cherchent à administrer la DOT aussi près que possible du domicile ou du lieu de travail du patient. [125,132]

2.3. Mise en place :

2.3.1. Recueil initial :

Une fois le diagnostic établi, le patient est mis sous traitement le plus rapidement possible dans son intérêt mais aussi dans l'intérêt de son entourage afin de diminuer le risque de contamination. Ainsi un recueil initial est mis en place afin de recueillir des informations sur ses antécédents, ses comorbidités, sa famille, son sentiment à propos du traitement, et son soutien. Une fois le recueil effectué, le patient doit s'enregistrer auprès d'une unité de prise en charge appropriée que lui-même a choisi.

Cette évaluation initiale est essentielle, elle permet de mettre en place un programme de soin centré sur le patient. Consacrer du temps au dialogue avec le patient pour l'informer sur sa maladie, son traitement, les effets secondaires possibles..., permet de prévenir les problèmes d'assiduité, et d'échec thérapeutique. Il permet d'évaluer les besoins de soutien sociaux et psychologiques du patient. [83,129]

2.3.2. Planification d'une DOT :

Lors de la planification, il est important que le patient comprenne les différentes possibilités qui lui sont offertes par l'unité de prise en charge. Son choix se portera sur la proximité et l'accessibilité pour s'y rendre en parcourant le moins de distance possible et pour le moindre coût (en temps et en argent). Il doit autant que possible participer au choix concernant l'organisation du traitement.

Suite à des essais randomisés contrôlés et études d'observation menés, les résultats montrent que les taux de succès thérapeutique et de guérison sont plus élevés avec une DOT administrée par un agent de santé ou un non professionnel que lorsque le patient s'auto-administre le traitement. De plus, la DOT en communauté ou à domicile a plus de chance d'être acceptée et accessible. Cependant la présence d'un agent de santé chez soi peut donner au patient la sensation d'être surveillé.

Si la DOT s'effectue en dehors de l'unité de prise en charge, le patient doit avaler ses comprimés sous les yeux d'une personne formée et supervisée. Cette personne sera désignée et soutenue par le biais de visites régulières de l'unité de prise en charge (visite mensuelle). Chaque administration de médicament ainsi que chaque résultat d'examen doit être renseigné sur une fiche de traitement.

Tout au long de son traitement, des changements de vie peuvent survenir et ainsi compliquer le traitement du patient. L'agent de santé se doit de garder contact avec le patient et adapter ses soins en fonction de l'évolution de la situation personnelle. [83,129]

2.3.3. La personne désignée :

Cette personne doit être acceptée par le patient, être volontaire et digne de confiance, respecter le secret médical et faire preuve de dévouement dans son travail.

Elle devra avoir des connaissances sur la prévention, la transmission et l'évolution de la maladie, sur les traitements de première et deuxième intention ainsi que sur les effets secondaires associés et les interactions médicamenteuses possibles.

Son rôle est de surveiller et d'enregistrer la prise de médicament conformément à la prescription, mais aussi être vigilante sur les dates de rendez-vous au centre de soins et les rappeler au patient si nécessaire. Elle doit le soutenir et l'encourager, évaluer et observer les signes d'effets secondaires. Elle doit savoir orienter le patient vers des unités de prises en charge ou vers un établissement de santé en cas de problèmes. [83,129]

2.3.4. Cas de non venue au rendez-vous :

Le patient qui ne se présente pas doit être contacté de façon appropriée, dès que possible afin de réduire au minimum l'interruption. Les raisons de non venue doivent être élucidées. [83,129]

2.4. Un avenir vers la VOT ou traitement observé par vidéo ?

La VOT permet une observance à distance du traitement, et offre une plus grande souplesse car cela peut se faire à n'importe quel moment de la journée. Cette nouvelle approche entraînerait moins de contraintes et un moindre coût. Mais elle est limitée et ne peut être conduite que dans les pays à revenu élevé.

Dans les années à venir, la VOT pourrait se développer afin de répondre au mieux au besoin. Elle sera surement proposée sur certaines périodes et non sur toute la durée du traitement.

Des interventions de santé numériques telles que des SMS, appels téléphoniques ou rappels automatiques sont des outils permettant une meilleure communication. Ainsi l'association de ces interventions avec la VOT semble un bon substitut à la DOT dans les années à venir. [83]

III. Le pharmacien d'officine : peut-il jouer un rôle important dans la DOT ?

Ma thèse représente une occasion de s'interroger sur la possibilité de développer et d'améliorer la collaboration du pharmacien dans la prise en charge des patients antituberculeux.

Aujourd'hui, le pharmacien d'officine intervient déjà dans la prise en charge de la tuberculose en communiquant auprès du grand public et des patients sur la maladie et les traitements, en leur délivrant les médicaments, mais aussi en orientant les personnes qui présentent des symptômes de tuberculose vers des établissements de soins de santé appropriés. C'est un professionnel de santé de premier recours et est souvent le premier à être en contact avec les personnes présentant des symptômes de la tuberculose. Il faut donc s'efforcer d'impliquer systématiquement le pharmacien dans la prise en charge et le contrôle de la tuberculose.

Le but de mon étude est d'apporter un soutien et un accompagnement efficace des pharmaciens dans la prise en charge du patient tuberculeux. Ce soutien pourrait être sous forme de supervision, qui inclut un traitement sous surveillance directe.

3.1. Matériels et méthodes :

Afin de connaître le ressenti des pharmaciens dans l'accompagnement du patient tuberculeux dans la prise en charge, une enquête a été réalisée grâce à un outil de sondage online Microsoft Forms. Pour obtenir le maximum de réponses, le lien informatique de mon questionnaire a été diffusé sur des réseaux sociaux, mais aussi directement auprès des pharmaciens d'officines.

Cette enquête rassemble un questionnaire visant les pharmaciens d'officine ainsi que le personnel associé (préparateurs, étudiants en pharmacie ...). (Annexe 3)

3.2. Présentation de l'enquête :

L'intitulé de mon enquête était : Pensez-vous que le pharmacien d'officine à sa place dans la supervision ?

Elle se composait de 7 questions.

3.3. Résultats :

3.3.1. Informations sur les participants :

Au total, 79 personnes ont répondu à ce questionnaire. Lorsqu'on regarde la répartition, on compte 41 pharmaciens, 11 préparateurs en pharmacie, 26 étudiants en pharmacie et 1 personne autre. (Figure 19)



Figure 19 : Répartition des participants selon leur profession

3.3.2. Nombre de cas de tuberculose :

Sur l'ensemble des participants, environ 16,5% ont ou ont eu récemment des patients tuberculeux. Sachant que le nombre de cas de tuberculose en France est relativement faible, nos chiffres semblent représentatifs. (Figure 20)



Figure 20 : Répartition des réponses à la question " Avez-vous ou avez-vous eu récemment des patients tuberculeux ? "

3.3.3. Connaissance de la pathologie :

Concernant les connaissances des participants, seulement 3,8 % estiment que leurs connaissances concernant la tuberculose sont très bonnes, environ 31,6 % estiment avoir de bonnes connaissances, 43 % estiment avoir des connaissances moyennes et 21,5 % insuffisantes. (Figure 21)



Figure 21 : Répartition des réponses à la question " comment estimeriez-vous vos connaissances concernant la tuberculose ? "

3.3.4. La place du pharmacien dans la prise en charge :

Lorsque l'on regarde l'ensemble de notre panel, on observe que 83,5 % des participants ont estimé que les officinaux devraient davantage s'impliquer dans la prise en charge du patient tuberculeux à l'officine. (Figure 22)

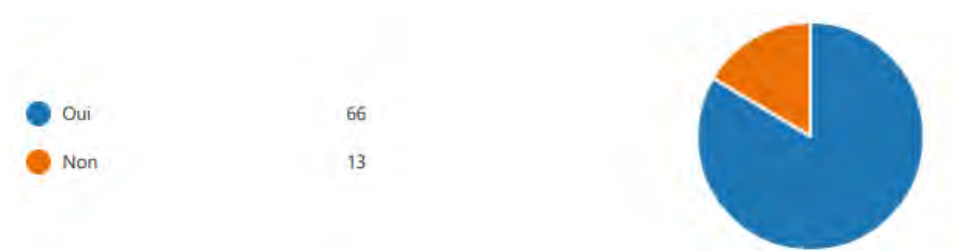


Figure 22 : Répartition des réponses à la question " Pensez-vous que les pharmaciens officinaux devraient s'impliquer davantage dans la prise en charge du patient tuberculeux ?"

Pour les participants, la coordination des soins et le suivi du patient, l'optimisation des traitements, ainsi que la prévention et le dépistage sont des domaines dans lesquels le pharmacien d'officine doit s'investir plus. (Figure 23)



Figure 23 : Nombre de réponses concernant le ou les domaines dans lequel ou lesquels le pharmacien devrait s'impliquer davantage dans la prise en charge du patient tuberculeux

En ce qui concerne la réalisation de la DOT en officine, plus de 54 % d'entre eux ont estimé que la pratique de la DOT est réalisable à l'officine. (Figure 24)



Figure 24 : Répartition des réponses à la question " Pensez-vous que la DOT soit réalisable en officine ? "

Le manque de temps et le manque de personnel sont les principales raisons pour lesquelles participants de l'enquête seraient réticents à pratiquer le DOT à l'officine. D'après eux, la réticence du patient et le manque de communication avec le patient sont deux raisons qui peuvent être un frein dans la mise en place de la DOT en pharmacie. (Figure 25)

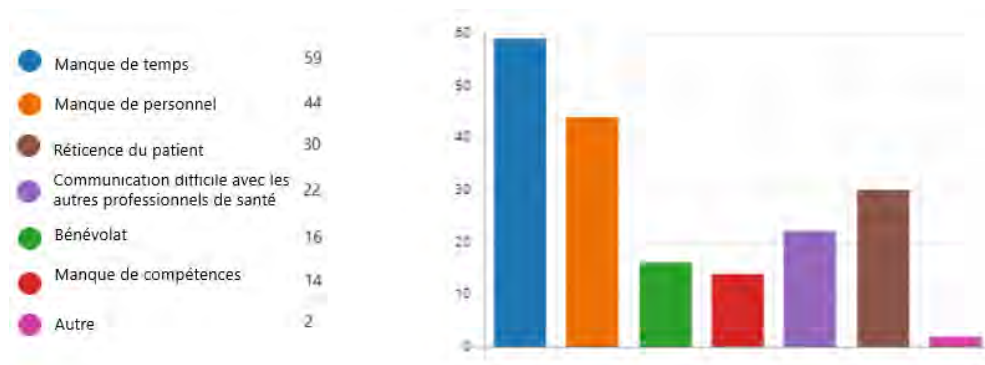


Figure 25 : Répartition des réponses à la question " Quelles sont les raisons pour lesquelles vous pourriez être réticent à cette pratique en officine ?"

3.4. Discussion et interprétation des résultats :

La majorité des équipes officinales qui ont participé à mon enquête, sont favorables au développement d'une meilleure prise en charge du patient tuberculeux à l'officine. En effet, trois domaines sont à développer selon eux :

- La coordination des soins et le suivi du patient.
- L'optimisation des traitements (meilleure accessibilité, diminution du coût, meilleure efficacité et tolérance au traitement...).
- La prévention et le dépistage du patient (orientation du patient, limitation de la contamination...).

L'amélioration de cette prise en charge, est un atout pour le pharmacien en permettant une revalorisation de son métier tout en affirmant son implication vis à vis du patient dans son parcours de soin. Plusieurs outils peuvent être proposés comme la mise en place d'entretiens thérapeutiques en officine, la mise à dispositions d'outils d'informations comme des fiches conseils, des formations..., ou encore de proposer au patient sous DOT de recevoir son traitement en officine par son pharmacien. Dans mon étude, je me suis concentrée sur la possibilité de superviser le patient tuberculeux en officine.

Quand on regarde l'intention de réaliser la DOT en officine, on observe qu'un peu moins de la moitié (46%) des participants ne souhaitent pas le réaliser. Donc je me suis demandé quelles sont les raisons qui ont influencé ce choix. Quand on regarde les répondants, un grand nombre d'éléments sont identifiés. Les éléments principaux identifiés sont le manque de moyens avec le manque de temps et le manque de personnels ainsi que la réticence du patient. Dans le champ des réponses, plusieurs estiment que le manque de coordination et de dialogue avec les autres professionnels de santé est un frein dans cette pratique ainsi que le manque de rémunération. Il est intéressant de souligner que certains des participants se sentent incompetents dans le domaine de la tuberculose.

Une majorité des participants estime ne pas être assez formés sur la tuberculose. En effet plus de la moitié ont estimé leur niveau de connaissance de moyenne à insuffisante sur la tuberculose. Il semblerait donc intéressant d'améliorer cette information afin de les aider dans l'accompagnement du patient tuberculeux.

3.5. Limites de l'étude :

Les résultats de ce questionnaire sont intéressants et constituent une base pour mieux comprendre le ressenti du pharmacien dans la prise en charge du patient tuberculeux. Toutefois, cette étude a ses limites. Malgré les nombreux outils de communications que j'ai utilisés, le panel des répondants est de seulement 79 personnes. La petite taille de l'échantillon la rend insuffisamment représentative.

De plus, cette étude devrait être complétée par une autre étude auprès des patients tuberculeux. Il serait intéressant de se rapprocher des patients afin de connaître leur ressenti dans l'accompagnement de leur prise en charge et savoir s'ils seraient prêts à recevoir leur traitement supervisé par leur pharmacien.

CONCLUSION

La tuberculose est la deuxième maladie infectieuse mortelle à l'échelle mondiale avec 1,5 millions de décès en 2020. En France, elle est peu fréquente. En 2020, l'incidence a diminué de 10% mais dans un contexte mondial de pandémie Covid.

Grâce à la découverte du vaccin BCG au cours du XX^e siècle et l'apparition des premiers médicaments efficaces dans les années 1940, la progression de la maladie a diminué. De nombreux progrès ont été recensés ces dernières années concernant la prise en charge de la tuberculose avec des nouvelles molécules mises sur le marché, mais aujourd'hui elle reste un problème majeur de santé publique dans le monde.

Actuellement, la prise en charge s'appuie sur la prise quotidienne de traitements antibiotiques pendant plusieurs mois. Bien qu'un traitement bien conduit mène à une guérison, les schémas thérapeutiques sont longs, toxiques et sont responsables en partie de l'émergence des résistances.

L'objectif de la stratégie de mettre fin à la tuberculose est de réduire de 90% le nombre de décès liés à la tuberculose pour 2030 et faire reculer de 80% l'incidence de la maladie. Ainsi des efforts doivent être entrepris en impliquant davantage les professionnels de santé dans la prise en charge et le contrôle de la tuberculose.

L'étude réalisée au cours de cette thèse auprès des pharmaciens, visait à montrer que le pharmacien pourrait s'investir davantage dans l'accompagnement du patient tuberculeux. Pour y répondre, le pharmacien pourrait s'impliquer dans la supervision du patient sous DOT. Mais, j'ai constaté qu'il était nécessaire tout d'abord de former davantage les pharmaciens sur la pathologie. L'étude met clairement en avant un manque d'information des pharmaciens sur la maladie. Une formation complémentaire de l'équipe officinale ou la mise à disposition de supports adaptés peuvent être envisagées. De plus, d'autres aspects tels que le manque de rémunération, et manque de temps/personnels sont à étudier afin de pouvoir proposer une DOT de qualité.

Nous avons pu montrer qu'en tant que professionnel de santé de proximité, le pharmacien possède un rôle à part entière dans l'accompagnement et le soutien du patient afin qu'il adhère au mieux à son traitement. Il peut contribuer de par ses actions à lutter contre la tuberculose en lui expliquant les modalités du traitement et les effets secondaires.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] World Health Organization. (2021). Global tuberculosis report 2021. Disponible en ligne sur : <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>.
- [2] World Health Organization. (2020). Global tuberculosis report 2020. Disponible en ligne sur <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>.
- [3] Santé publique France. "La Tuberculose". Mise à jour en décembre 2021. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/tuberculose/donnees>.
- [4] Camille Lochet. La tuberculose, une histoire toujours d'actualité- Med Sci, volume 32, Number 6-7, juin-juillet 2016, p. 535-536. Article disponible sur : <https://doi.org/10.1051/medsci/20163206001>.
- [5] Anastasia Koch and Valerie Mizrahi. Mycobacterium tuberculosis, Trends in Microbiology, June 2018, Vol. 26, No. 6. Article disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.02.012>.
- [6] ECN.PILLY 2016 - 4e édition Maladies infectieuses et tropicales - Préparation ECN - Tous les items d'infectiologie Editions ALINÉA Plus - 8, rue Froidevaux - 75014 Paris - 324 pages - ISBN : 978-2-916641-65-2.
- [7] Anne-Laure Ban̄uls,1,2 Adama Sanou,1 Nguyen Thi Van Anh2 and Sylvain Godreuil Mycobacterium tuberculosis: ecology and evolution of a human bacterium Journal of Medical Microbiology (2015), 64, 1261–1269.
- [8] Dombret MC. Tuberculose pulmonaire de l'adulte. EMC - Traité de Médecine Akos 2017 ;12(4) :1-9 [Article 6-0740].
- [9] Huchon G. Tuberculose : infection et maladie. EMC - Pneumologie 2012;9(4):1-22 [Article 6-019-A-33].
- [10] "Tuberculose, le bacille fait de la résistance". Disponible en ligne : <https://www.inserm.fr/dossier/tuberculose/>.
- [11] L. Aazri, S. Aitbatahar, L. Amro. Facteurs de risques et diagnostic de la tuberculose (05/01/2020° Vol 12- n°1 page 264. Doi : 10.1016/j.rmra.2019.11.598.
- [12] "Campus de microbiologie - Collégiale des enseignants de bactériologie-virologie-hygiène. Démarche du diagnostic microbiologique d'une tuberculose". Disponible en ligne sur :

http://campus.cerimes.fr/microbiologie/enseignement/microbiologie_3/site/html/2.html (Dernière mise à jour en Septembre 2013).

[13] Julie Leita. État des lieux de la tuberculose maladie en Gironde de 2014 à 2016 d'après les données du centre de lutte antituberculeuse de Bordeaux. Médecine humaine et pathologie. 2017. Ffdumas01615885f.

[14] Dinh A, Perronne C. Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'adulte et l'enfant. EMC - Maladies infectieuses 2013;10(4):1-11 [Article 8-038-C-30].

[15] Yan. Chirurgie des complications de la tuberculose pulmonaire. Développement et santé, n°190, 2008. Disponible en ligne sur : <https://devsante.org/articles/chirurgie-des-complications-de-la-tuberculose-pulmonaire#:~:text=De%20fait%2C%20les%20complications%20de,la%20d%C3%A9nutrition%20et%20l'immunod%C3%A9pression.>

[16] Basak Coruh, MD, University of Washington, and Alexander S. Niven, MD, Uniformed Services University of the Health Sciences. Bronchectasie. Disponible en ligne sur : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/bronchectasies-et-at%C3%A9lectasies/bronchectasies> (Dernière mise à jour Avril 2019).

[17] Rebecca Dezube, MD, MHS, Johns Hopkins University. Hémoptysie. Troubles Pulmonaires-Edition professionnelle du manuel MSD. Disponible en ligne sur : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/sympt%C3%B4mes-des-troubles-pulmonaires/h%C3%A9moptysie> (Dernière mise à jour en Février 2020).

[18] "Pneumothorax". Disponible en ligne sur le site d'Améli : <https://www.ameli.fr/assure/sante/urgence/pathologies/pneumothorax#:~:text=Le%20pneumothorax%20est%20d%C3%BB%20%C3%A0,est%20n%C3%A9cessaire%2C%20parfois%20en%20urgence.> (Dernière mise à jour Mai 2021).

[19] Desmond Hsu, Muhammad Irfan, Kauser Jabeen, Nousheen Igbal, Rumina Hasan, Giovanni Battista Migliori, Alimuddin Zumla, Dina Visca, Rosella Centis, Simon Tiberi. Post tuberculosis treatment infectious complications. International Journal of infectious Diseases, vol.92, March 2020, p. S41-S45.

[20] ECN.PILLY 2020 - 6e édition Maladies infectieuses et tropicales - Préparation ECN - Tous les items d'infectiologie Editions ALINÉA Plus - 8, rue Froidevaux - 75014 Paris - 324 pages - ISBN : 978-2-916641-69-0.

- [21] Jasmer Rm, Nahid P, Hopewell Pc. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. N Engl J Med. 2002 Dec 5;347(23):1860-6.
- [22] Haut Conseil de la santé publique. Infections tuberculeuses latentes. Détection, prise en charge et surveillance. Mai 2019.
- [23] Résumé des caractéristiques du produit. "Tubertest®". Disponible en ligne sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0122565.htm> (Dernière mise à jour en Mars 2006).
- [24] Vidal." Tubertest®". Disponible en ligne sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/tubertest-22455.html> (Dernière mise à jour en janvier 2022).
- [25] HAS. Commission de la transparence. Avis. Tubertest®, solution injectable, dérivé protéique purifié de tuberculine. Mai 2018.
- [26] N.Veziris, A. Aubry, F.Brossier, J. Robert, J. Jaffré, P. Fraisse. Mycobacterium tuberculosis.
- [27] Haut conseil de la santé publique. Tuberculose et test de détection de l'interféron gamma Rapport du groupe de travail 1er juillet 2011.
- [28] HAS. Test in vitro de dépistage de l'infection tuberculeuse latente par détection de production d'interféron gamma. Juin 2015.
- [29] Société de Pneumologie de Langue Française. Diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose, Revue des Maladies Respiratoires, 2003, 20, (6), p 734-740.
- [30] HAS. Guide – affections de longue durée. Tuberculose active. Janvier 2007.
- [31] Ulrich Davy Kombila, Yacine Dia Kane, Fatimata Bintou Rassoule Mbaye, Ndeye Fatou Diouf, Waly Ka, Nafissatou Oumar Touré. Radiological features of microscopy-positive pulmonary tuberculosis in patients in the Pneumology Department at the National University Hospital, Fann, Dakar (Sénégal).Pan Afr Med J. 2018; 30: 21. DOI : [10.11604/pamj.2018.30.21.14208](https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.21.14208).
- [32] Catherine Dupeyron, biologiste, Créteil, France. Diagnostic biologique de la tuberculose Développement et Santé, n°190, 2008.
- [33] Institut National d'Hygiène, Laboratoire National de Référence de la tuberculose ; Manuel de bascilloscopie. Edition 2017.
- [34] Centers for Disease Control and Prevention. Dr. George P. Kubica. Mycobacterium tuberculosis. 1979. Disponible en ligne sur : <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=5789>.

- [35] Centers for Disease Control and Prevention. Ronald W. Smithwick. Mycobacterium tuberculosis. 1971. Disponible en ligne sur : <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=2190>.
- [36] Groupe de travail du conseil supérieur d'hygiène publique, France. Diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose. Septembre 2004. En ligne sur : <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2004.07.016>.
- [37] P. Fraisse, N. Veziris. Tuberculose pulmonaire et infection tuberculeuse latente. 2015, P41-66.
- [38] Laboratoire National de Référence de la tuberculose. Manuel des cultures des mycobactéries. Edition 2017.
- [39] "Infections à mycobactéries. Recherche des mycobactéries dans les prélèvements". Disponible en ligne sur : <https://microbiologiemedicale.fr/securite-coloration-culture-mycobacteries/>.
- [40] Haut conseil de la santé publique. Tuberculoses à bacilles résistants : diagnostic et prise en charge. Tuberculose multirésistante et place des tests de biologie moléculaire. Décembre 2014.
- [41] Piubello A, Aït-Khaled N, Caminero JA, Chiang C-Y, Dlodlo RA, Fujiwara PI, Heldal E, Koura KG, Monedero I, Roggi A, Schwoebel V, Souleymane B, Trébucq A, Van Deun A. Guide pratique pour la prise en charge de la tuberculose résistante. Paris, France : Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires, 2018.
- [42] Publication du conseil supérieur de la santé n° 8579. Recommandations relatives à la prévention de la tuberculose dans les institutions de soins. Novembre 2013.
- [43] Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. Synthèse et recommandations du groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (2002-2003). Revue des Maladies Respiratoires, décembre 2003, cahier 2, n°6, 106 p.
- [44] CCLIN sud-est. Conduite à tenir autour d'un cas de tuberculose en établissement de santé. Octobre 2010.
- [45] Santé publique France. "Tuberculose : nos actions". Disponible en ligne sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/tuberculose> (Dernière mise à jour décembre 2021).
- [46] Santé publique France. "Fiches de déclaration obligatoire de la tuberculose et des issues de traitement". Disponible en ligne : https://www.formulaires.service-public.fr/gf/cerfa_13351.do.
- [47] Ministre des Solidarités et de la Santé. Bulletin officiel Santé - Protection sociale - Solidarité n° 2021/12 du 16 juillet 2021 Page 147-159.

- [48] Camille Locht. La tuberculose, une histoire toujours d'actualité. Med Sci (Paris) 2016 ; 32 : 535–536. Disponible en ligne sur : <https://doi.org/10.1051/medsci/20163206001>.
- [49] Ben Amar J, Dhari B, Aouina H, Azzabi S, Baccar M-A, El Gharbi L, Bouacha H. Traitement de la tuberculose. Revue de Pneumologie clinique. 2015 ; 71 : 122-129.
- [50] Vidal. "Rimifon®". Disponible en ligne sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/rimifon-8842.html> (Dernière mise à jour janvier 2022).
- [51] Résumé des caractéristiques du produit. "Rimifon®". Disponible en ligne : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0348329.htm> (Dernière mise à jour décembre 2019).
- [52] F. Brossier. Mécanismes d'action et de résistance de l'isoniazide, un antituberculeux de première ligne. Journal des anti-infectieux, Vol. 13, Issue 4, Décembre 2011, P. 217-227. Disponible en ligne sur : <https://doi.org/10.1016/j.antinf.2011.10.003>.
- [53] CNR-MyRMA. Rapport d'activités CNR-MyRMA pour l'année 2018. Avril 2019. Disponible en ligne sur : rapport-CNR-MyRMA-2019b_web.pdf.
- [54] Byung Woo Jhun, M.D. and Won-Jung Koh, M.D. Treatment of Isoniazid-Resistant Pulmonary Tuberculosis. 1738-3536(Print)/2005-6184(Online). Tuberc Respir Dis 2020;83:20-30. Article disponible en ligne sur : <https://doi.org/10.4046/trd.2019.0065>.
- [55] P. Coudert, C. Rubat-Coudert. Les médicaments antituberculeux. Actualités Pharmaceutiques. Vol 56, Issue 568, Septembre 2017, P. 25-29. Article disponible en ligne sur : <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2017.05.015>.
- [56] Compagnon P, Bouquet S, Houin G. Suivi thérapeutique de l'isoniazide. In : Marquet P. Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. Paris:Elsevier, 2004 ; pp. 97-104.
- [57] "ANSM. PDP-ISONIAZID 10 mg/ml, solution buvable". Disponible en ligne sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/pdp-isoniazid-10-mg-ml-solution-buvable> (Dernière mise à jour en Aout 2021).
- [58] "Vidal. Rifadine®. Disponible en ligne sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/rifadine-8827.html> (Dernière mise à jour janvier 2022).
- [59] "Résumé des caractéristiques du produit. Rifadine®". Disponible en ligne : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63096551&typedoc=R> (Mise à jour novembre 2021).

- [60] "Vidal. Pirilène®." Disponible en ligne sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/rifater-8829.html> (Dernière mise à jour, janvier 2022).
- [61] "Résumé des caractéristiques du produit. Rifater®". Disponible en ligne sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64208131&typedoc=R> (Mise à jour mars 2016).
- [62] Malancha Karmakar, Carlos H. M. Rodrigues, Kristy Horan, Justin T. Denholm & David B. Ascher. Structure guided prediction of Pyrazinamide resistance mutations in pncA. Scientific Reports. (2020) 10:1875 | <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58635-x>.
- [63] Nasr-Esfahani B, Moghim S, Salehi M, Keikha M. Evaluating the Frequency of Resistance to Pyrazinamide Among Drug-resistant Strains of *Mycobacterium tuberculosis* in Isfahan, Iran. Arch Clin Infect Dis. 2021;16(2):e101092. doi: 10.5812/archcid.101092.
- [64] Vidal. "Dexambutol®". Disponible en ligne sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/dexambutol-2734.html> (Dernière mise à jour janvier 2022).
- [65] Résumé des caractéristiques du produit. "Myambutol®". Disponible en ligne sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69861990&typedoc=R> (Dernière mise à jour Aout 2019).
- [66] Vidal. "Les antibiotiques contre la tuberculose". Disponible en ligne sur : [https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/tuberculose/antibiotiques.html#:~:text=Les%20aminosides%20\(amikacine%20et%20streptomycine,de%20tuberculose%20%C3%A0%20bacilles%20multir%C3%A9sistants](https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/tuberculose/antibiotiques.html#:~:text=Les%20aminosides%20(amikacine%20et%20streptomycine,de%20tuberculose%20%C3%A0%20bacilles%20multir%C3%A9sistants). (Dernière mise à jour Juillet 2020).
- [67] Le CRAT. "Rifampicine". Disponible en ligne sur : https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=534 (Dernière mise à jour Février 2021).
- [68] GPR. "Ethambutol". Disponible en ligne sur le site : <http://sitegpr.com/fr/>.
- [69] Médecins Sans Frontières et Partners in Health. Tuberculose : guide pratique à l'usage des médecins, infirmiers, techniciens de laboratoire et auxiliaires de santé. Janvier 2022 ISBN 978-2-37585-148-7
- [70] PNL Congo. Ministère de la santé et de la population direction de l'épidémiologie et de la lutte contre les maladies. Direction des maladies transmissibles et le VIH/SIDA. Programme national de lutte contre la tuberculose. Guide de prise en charge de la coïnfection TB/VIH. Edition janvier 2020 Programme National de Lutte contre la Tuberculose.

- [71] HCSP. Enquête autour d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques Octobre 2013
- [72] "Vaccin BCG, il y a 100 ans, la première vaccination contre la tuberculose". Disponible en ligne sur le site de l'Institut Pasteur : <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/vaccin-bcg-il-y-100-ans-premiere-vaccination-contre-tuberculose> (Dernière mise à jour en Juillet 2021).
- [73] Résumé des caractéristiques du produit. "Vaccin BCG AJVaccines®". Disponible en ligne sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0323234.htm> (Dernière mise à jour en Juillet 2018).
- [74] Ministère des Solidarités et de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2021. Site internet : Ministère des Solidarités et de la santé. Paris ; 2021
- [75] "Tuberculose BCG". Disponible en ligne sur le site de vaccination info service : <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Tuberculose-BCG> (dernière mise à jour septembre 2021).
- [76] HCSP. Âge optimal de vaccination par le BCG chez les nourrissons, rapport de Février 2017.
- [77] N. Benfenatki . La tuberculose multirésistante. La Revue de médecine interne 30S (2009) S268–S272. Publie par Elsevier Masson SAS pour la Société nationale française de médecine interne (SNFMI). doi: 10.1016/j.revmed.2009.09.016.
- [78] CNR des mycobactéries et de la résistance des Mycobactéries aux antituberculeux. Surveillance de la résistance. Rapport du CNR. Disponible en ligne sur : <http://cnrmyctb.free.fr/spip.php?article13> (Dernière mise à jour en Avril 2019).
- [79] Vincent Jarher, Hlroshl Nikaldo. Mycobacterial cell wall: Structure and role in natural resistance to antibiotics. FEMS Microbiology Letters 123 (1994) 11-18
- [80] "Pathogénie Mycobactérienne et nouvelles cibles thérapeutiques". Disponible en ligne sur le site de l'institut de recherche en infectiologie de Montpellier : <https://www.irim.cnrs.fr/index.php/recherche/equipes/pathogenie-mycobacterienne-et-nouvelles-cibles-therapeutiques>.
- [81] N. Veziris, A. Aubry, V. Jarlier, J. Robert and CNR-MyRMA reviewed the article. Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis. Médecine et Maladies Infectieuses. V. 47, Issue 7, 2017, P. 3-10.
- [82] Dheda, K. et al. Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis. Lancet Respir. Med. 2, 321–338 (2014).

[83] Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 4 : traitement - traitement de la tuberculose pharmacorésistante [WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2020. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO

[84] VIDAL. "Moxifloxacin". Disponible en ligne sur le site : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/moxifloxacin-sandoz-53813.html>. (Dernière mise à jour en janvier 2022).

[85] Résumé des caractéristiques du produit. "Levofloxacin". Disponible en ligne sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0315933.htm>, (Dernière mise à jour en février 2018).

[86] ANSM. "Levofloxacin 25mg/ml, solution buvable". En ligne sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/levofloxacin-25-mg-ml-solution-buvable>. (Dernière mise à jour Aout 2021).

[87] Vidal. "Bedaquiline". Disponible en ligne sur le site : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/bedaquiline-24084.html> (Dernière mise à jour Mai 2014).

[88] Résumé des caractéristiques du produit. "Bedaquiline". Disponible en ligne sur le site de l'EMA : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sirturo-epar-product-information_fr.pdf.

[89] HAS. Avis, Commission de la transparence, Situro 100 mg- extension d'indication. Septembre 2020.

[90] Vidal. "Linezolid". Disponible en ligne sur le site : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/linezolid-21801.html>. (Dernière mise à jour Janvier 2013).

[91] ANSM. "Linezolid". Disponible en ligne sur : <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/linezolid-ohre-pharma-600-mg-comprime-pellicule>. (Dernière mise à jour Septembre 2021).

[92] Résumé des caractéristiques du produit. "Linezolid". Disponible en ligne sur le site : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68311278&typedoc=R>. (Dernière mise à jour Octobre 2021).

- [93] J. Pacanowski. Linézolide: mécanisme d'action, propriétés et indications thérapeutiques. Les nouveaux antibiotiques. La Lettre du Pharmacologue • Vol. 25 - n° 1 - janvier-février-mars 2011.
- [94] Vidal. "Cyclosérine". Disponible en ligne sur le site : <https://www.vidal.fr/medicaments/cycloserine-250-mg-gel-atun-102810.html>. (Dernière mise à jour Janvier 2022).
- [95] "Cyclosérine 250 mg". Disponible en ligne sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/cycloserine-250-mg-gelule>. (Dernière mise à jour Aout 2021).
- [96] "Terizidon® 250 mg". Disponible en ligne sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/terizidon-250-mg-gelule>. (Dernière mise à jour Aout 2021).
- [97] Vidal. "Lamprene® 100 mg". Disponible en ligne sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/lamprene-100-mg-caps-9878.htm>. (Dernière mise à jour juin 2019).
- [98] Résumé des caractéristiques du produit. "Lamprene® 50 mg". Disponible en ligne sur le site : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0326118.htm>. (Dernière mise à jour Septembre 2018).
- [99] HAS. Avis, Commission de la transparence, Delyba® 50 mg. Nouvelles indications. Mai 2021.
- [100] Résumé des caractéristiques du produit. Delyba® 50mg. Disponible en ligne sur le site de l'EMA : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/delyba-epar-product-information_fr.pdf. (Dernière mise à jour en 2014).
- [101] Vidal. "Delyba® 50 mg". Disponible en ligne sur : <https://www.vidal.fr/actualites/19606-delyba-delamanide-nouvel-antibiotique-dans-la-prise-en-charge-des-tuberculoses-pulmonaires-multiresistantes.html>. (Dernière mise à jour juin 2016).
- [102] Hugonnet. Efficient combination of clavulanate and beta-lactam antibiotics against extensively drug-resistant *M. Tuberculosis*. Med Sci (Paris) 2009 ; 25 : 661–663.
- [103] Résumé des caractéristiques du produit. "Amikacine". Disponible en ligne sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0319411.htm>. Dernière mise à jour Avril 2018).
- [104] Y. Suzuki, C. Katsukawa, A. Tamaru, C. Abe, M. Makino, Y. Mizuguchi, H. Taniguchi. Detection of Kanamycin-Resistant Mycobacterium tuberculosis by Identifying Mutations in the 16S rRNA Gene. Journal of clinical Microbiology. Vol.36. No. 5. DOI : <https://doi.org/10.1128/JCM.36.5.1220-1225.1998>.

- [105] Courtney E. Maus, Bonnie B. Plikaytis, and Thomas M. Shinnick. Mutation of tlyA Confers Capreomycin Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Feb. 2005, p. 571–577. Doi :10.1128/AAC.49.2.571–577.2005.
- [106] TRECATOR- ethionamide tablet, film coated. Wyeth Pharmaceuticals LLC, a subsidiary of Pfizer Inc. Disponible en ligne sur : <https://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=473>.
- [107] "Trecator® 250 mg". Disponible en ligne sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/trecator-250-mg-comprime>. (Dernière mise à jour en aout 2021).
- [108] C. Vilchèze, W. R. Jacobs JR. Resistance to Isoniazid and Ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*: Genes, Mutations, and Causalities. *Microbiology Spectrum*. Vol. 2, No 4 Vol. 2, No. 4. 04 July 2014.
- [109] HAS. Avis, Commission de la Transparence, Octobre 2014. Granupas®.
- [110] Résumé des caractéristiques du produit. "Granupas®". Disponible en ligne sur le site de l'EMA : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/granupas-epar-product-information_fr.pdf.
- [111] "GenoType MTBDRs/ VER 1.0 and VER 2.0. Your important assistance for detetion of XDR-TB". Disponible en ligne sur le site : <https://www.hain-lifescience.de/en/products/microbiology/mycobacteria/tuberculosis/genotype-mtbdrsl.html>.
- [112] Tritar F, Daghfous H, Ben Saad S, Slim-Saidi L. Prise en charge de la tuberculose multirésistante. *Revue de Pneumologie clinique*. 2015 ; 71 : 130-139.
- [113] Yvonne Schmiedel, Stefan Zimmerli. Tuberculose : prévention, latence et multirésistance. *Swiss Medical Forum* 2015;15(41):918–924. DOI : 10.4414/fms.2015.02425.
- [114] F. Conradie, A. H Diacon, Nosipho Ngubane, P. Howell, D. Everitt, A. M Crook, C. M Mendel, E. Egizi, J. Moreira, J. Timm, T. D McHugh, G. Wills, A. Bateson, R. Hunt, C. Van Niekerk, M. Li, M. Olugbosi, and M. Spigelman. On behalf of Nix-TB Trial Team Bedaquiline, pretomanid and linezolid for treatment of extensively drug resistant, intolerant or non-responsive multidrug resistant pulmonary tuberculosis. Published online 2020 Mar 5. doi: [10.1056/NEJMoa1901814](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901814).
- [115] Pretomanid FGK, European Medicines Agency, 26 March 2020. Disponible en ligne sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/pretomanid-fgk>.
- [116] Fonds des Affections Respiratoires. Diagnostic et traitement de la tuberculose, manuel pratique, recommandations destinées au corps médical. FARES asbl, septembre 2010.

- [117] Ben Amar J, Dhari B, Aouina H, Azzabi S, Baccar M-A, El Gharbi L, Bouacha H. Traitement de la tuberculose. Revue de Pneumologie clinique. 2015 ; 71 : 122-129.
- [118] J. Perriot, É. Chambonnet, A. Eschaliér. Les effets indésirables des antituberculeux ; prise en charge. Revue des Maladies Respiratoires, 2011, P. 542-555.
- [119] Code de la santé publique. "Section 1 : Missions et activités de l'officine". Article 15125-1-1 A, de la loi n° 2019-774 du 24 juillet 2019. Disponible en ligne sur le site de légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038886688/2022-01-10/. (Dernière version janvier 2020).
- [120] Le cahier de l'Ordre national des pharmaciens. "Le Code de Déontologie commenté". Mars 2013.
- [121] "Rôle du pharmacien. Education et prévention pour la santé". Disponible en ligne sur le site Cespharm : <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>. (Dernière mise à jour janvier 2022).
- [122] Collège des pharmaciens : conseillers et maître stage. "Guide de stage de pratique professionnelle en officine". Disponible en ligne sur le site : <https://cpcms.fr/guide-stage/>. (Dernière mise à jour en 2021).
- [123] Ordre national des pharmaciens. Développer la prévention en France : 15 propositions pour renforcer le rôle des pharmaciens. Octobre 2018.
- [124] La Fédération Internationale Pharmaceutique, à partir de WHO/FIP Joint Statement on the Role of the Pharmacists in the Prevention and Control of TB. Organisation Mondiale de la Santé 2011.
- [125] N. Ait-Khaled. Observance et traitement de la tuberculose. Stratégie "DOTS". Le courrier de l'Observance thérapeutique. Vol. 1, n°1-2. Janvier-Juin 2001.
- [126] Code de la santé publique. Prévention et santé publique. Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. Disponible en ligne sur le site de légifrance : https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2009/7/21/SASX0822640L/jo/article_84.
- [127] "Accompagnement pharmaceutique des patients chroniques". Disponible en ligne sur le site Ameli : <https://www.ameli.fr/gironde/pharmacien/exercice-professionnel/services-patients/accompagnement-patients-chroniques>. (Dernière mise à jour décembre 2021).
- [128] Médecins sans frontières. Guide d'éducation thérapeutique pour les patients atteints de tuberculose sensible ou de tuberculose résistante. Février 2013.

- [129] L'Union Internationale Contre la tuberculose et les Maladies Respiratoires. Bonnes pratiques de soins pour les patients atteints de tuberculose. Guide pour Les Pays à Faibles Revenus. Deuxième Edition. 2017. ISBN : 979-10-91287-17-3.
- [130] CRIP et IMS Health. Améliorer l'observance. Traiter mieux et moins cher. 2014.
- [131] Académie nationale de Pharmacie. Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie : Observance des traitements médicamenteux en France". Décembre 2015.
- [132] I. Mejri, S. Ben Saad, H. Daghfous, L. Megdiche, F. Tritar. Facteurs associés à la mauvaise observance du traitement tuberculeux. Revue des maladies respiratoires. Janvier 2017. Doi : 10.1016/j.rmr.2016.10.533.

ANNEXE

Annexe 1 : Masques chirurgicaux et appareils de protection respiratoire

Le CSHPF (2003) recommande, pour le choix des masques ET des appareils de protection respiratoire dans la prévention de la transmission de la tuberculose en milieu de soins :

- pour le malade contagieux lors des contacts avec son entourage, environnement en dehors de sa chambre, le port d'un masque de soins, dit aussi masque de type "**chirurgical**" (s'oppose à l'émission du bacille à l'expiration),
- pour les personnels soignants et les visiteurs au contact du patient contagieux, le port d'un **appareil de protection respiratoire de type FFP1 au minimum** (s'oppose à l'inhalation du bacille),
- pour les personnels soignants, dans certaines situations particulièrement à risque, telles que intubation, expectoration induite, en cas de tuberculose multirésistante et dans toute situation favorisant l'émission ou la transmission du bacille tuberculeux, le port d'un **appareil de protection respiratoire de type FFP2*** (s'oppose à l'inhalation du bacille, avec une meilleure efficacité que le masque FFP1, mais une contrainte de port plus importante).

L'efficacité globale des appareils de protection respiratoire dépend à la fois de la fuite au visage et de l'efficacité du filtre. Enfin lors d'un isolement de type « aérien », l'appareil de protection doit être mis avant d'entrer dans la chambre, correctement ajusté pour éviter les fuites et garantir son efficacité, et ôté après la sortie de la chambre du patient une fois la porte refermée

Rappel technique

• *Les masques*

Le masque peut être indiqué pour protéger l'extérieur (patient ou environnement) contre les aérosols émis par le porteur : il s'agit alors d'un **masque médical** anti-projection, **efficace dans le sens de l'expiration**.

C'est le cas des masques appelés anti-projection, masques de soins, masques d'hygiène ou masques chirurgicaux.

Il est important de savoir que l'efficacité de filtration de ces masques n'est testée que dans le sens de l'expiration. Ils ne présentent ainsi **aucune protection pour le porteur du masque**, car même s'ils sont constitués de matériaux filtrants, ils présentent une fuite au visage très importante. Certains modèles de masques médicaux toutefois, comportent une couche imperméable et parfois une visière pour la protection de l'utilisateur contre les projections liquides ou les gouttelettes. Les masques médicaux portent le marquage CE en conformité avec la réglementation européenne des dispositifs médicaux (directive 93/42/CEE).

• *Les appareils de protection respiratoire*

L'autre type d'indication est la protection du porteur du masque contre les risques d'inhalation d'un air chargé de poussières ou d'aérosols. Ces masques correspondent à des **appareils de protection respiratoire**.

Dans le milieu médical, les appareils filtrants utilisés sont le plus souvent des **demi-masques jetables** où la pièce faciale est constituée du matériau filtrant lui-même (filtering face-piece particles ou FFP en anglais). Il faut rappeler que ces demi-masques ne protègent en aucun cas contre les gaz ou les vapeurs toxiques.

Ils sont testés dans le sens de l'inspiration, selon 2 critères d'efficacité :

- la capacité de filtration :
 - o FFP1 : arrêtent au moins 80 % d'un aérosol de particules de 0,01 à 1 microns,
 - o FFP2 : arrêtent au moins 94 %,
 - o FFP3 : arrêtent au moins 99 % de cet aérosol.
- la fuite au visage :
 - o FFP1 : fuite totale inférieure à 22 %,
 - o FFP2 : inférieure à 8 %,
 - o FFP3 : inférieure à 2 %.

Il est donc impératif d'ajuster le mieux possible l'appareil de protection respiratoire au visage afin de limiter les fuites. Seules de bonnes conditions d'utilisation garantissent une protection réelle. Une formation s'avère nécessaire pour apprendre au personnel à ajuster efficacement cet appareil et vérifier l'absence de fuite (attention à l'incompatibilité possible avec le port de barbe ou de lunettes !).


Conformément à la directive européenne 89/686/CEE (pour les équipements de protection individuelle), et comme tout appareil de protection respiratoire, ces demi-masques jetables doivent impérativement porter les indications suivantes :

- la marque « CE »
- le n° et l'année de la norme correspondant au type d'appareil (EN 149 : 2001 pour les demi-masques filtrants contre les aérosols)
- l'indication de la classe d'efficacité.

Annexe 2 : Fiche déclaration obligatoire

Fiche de déclaration initiale de la tuberculose		Maladie à déclaration obligatoire
Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom/Prénom : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Courriel : _____ Lieu d'exercice : _____ Fonction : _____ Cadre d'exercice : _____ Service (si hôpital) : _____ Nom/prénom du médecin référent du patient : _____ Lieu d'exercice : _____ Service : _____ Signature/tampon: _____		 N°13351*03 TUBERCULOSE Important : cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale. Vous devez la signaler immédiatement via e-DO ou par tout autre moyen à l'ARS de votre région. Critères de notification : cochez une des cases <input type="checkbox"/> Tuberculose maladie Cas confirmé : Maladie soit 1) avec une culture positive à une mycobactérie du complexe tuberculosis, soit 2) avec une microscopie positive pour les bacilles acido-alcoolo résistants ET la détection d'acide nucléique du complexe Mycobacterium tuberculosis. Cas probable : 1) signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose, et 2) décision de traiter le patient avec un traitement antituberculeux standard. <input type="checkbox"/> Infection tuberculeuse latente chez un enfant/jeune de moins de 18 ans : Absence de signes cliniques ou paracliniques de tuberculose ET IDR à 5U positive (induration >15 mm si BCG ou >10 mm sans BCG ou augmentation de 10 mm par rapport à une IDR datant de moins de 2 ans) ou Résultat positif du test de détection de la production d'interféron gamma (Test IGRA)
Si notification par un biologiste Nom/prénom du médecin prescripteur : _____ Courriel : _____ Lieu d'exercice : _____ Fonction : _____ Cadre d'exercice : _____ Service (si hôpital) : _____		
Initiale du Nom : [] Prénom : _____ Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F Date de naissance (JJ/MM/AAAA) : / / _____ Date de la notification (JJ/MM/AAAA) : / / _____ Code postal du domicile du patient : / / _____ Si Inconnu : département : _____ Nationalité : _____ Pays de naissance : _____ Si né(e) à l'étranger, année d'arrivée en France (AAAA) : / / _____ Si enfant/jeune de moins de 18 ans : Pays de naissance Du père _____ De la mère _____ Antécédent familial (parents, fratrie) de tuberculose maladie : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu Profession de caractère sanitaire ou social : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu Si oui, préciser : <input type="checkbox"/> Etablissement de santé <input type="checkbox"/> En contacts avec enfants de < 15 ans (crèche, maternelle...) <input type="checkbox"/> Autres Résidence en collectivité : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu Si oui, laquelle : <input type="checkbox"/> Etablissement d'hébergement pour personnes âgées <input type="checkbox"/> Etablissement pénitentiaire <input type="checkbox"/> Centre d'hébergement collectif (foyer social, de travailleur...) <input type="checkbox"/> Autre, précisez : _____ Sans domicile fixe : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu Contexte du diagnostic : <input type="checkbox"/> Recours spontané au système de soins <input type="checkbox"/> Enquête autour d'un cas <input type="checkbox"/> Dépistage (ciblé) <input type="checkbox"/> Autre, précisez : _____		
Date de mise en route du traitement (JJ/MM/AAAA) : / / _____ à remplir également pour ITL Si traitement non démarré au moment de la déclaration : Date de diagnostic ou de décès (JJ/MM/AAAA) / / _____ Diagnostic post mortem <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Refus de traitement <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Autre <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, précisez : _____		
Antécédents Antécédents de tuberculose maladie traitée par antituberculeux : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu Si oui, année du dernier traitement (AAAA) : / / _____		
Si enfant/jeune de moins de 18 ans : Vaccination BCG <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu Année de la dernière vaccination (AAAA) : / / _____ Présence d'une cicatrice vaccinale : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non En cas d'infection tuberculeuse latente : Résultat de l'IDR : <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Non fait (voir ci-dessus pour la définition d'une IDR positive) Résultat du test IGRA : <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Non fait		
Localisation(s) de la tuberculose (si plusieurs localisations, cocher toutes les cases correspondantes) <input type="checkbox"/> Pulmonaire <input type="checkbox"/> Neuroméningée <input type="checkbox"/> Génito-urinaire <input type="checkbox"/> Pleurale <input type="checkbox"/> Ganglionnaire extrathoracique <input type="checkbox"/> Miliaire (micronodules radiographiques diffus pulmonaires) <input type="checkbox"/> Ganglionnaire intra thoracique <input type="checkbox"/> Ostéo-articulaire <input type="checkbox"/> Autre, précisez : _____		
Immunodépression Pas d'immunodépression <input type="checkbox"/> Traitement immunosuppresseur : corticoïde <input type="checkbox"/> anti-TNF <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> Autre cause d'immunodépression : greffe d'organe <input type="checkbox"/> Insuffisance rénale chronique <input type="checkbox"/> Diabète <input type="checkbox"/> Silicose <input type="checkbox"/> Cancer <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/>		
Bactériologie (ne pas attendre les résultats de culture et d'antibiogramme pour envoyer la fiche de déclaration à l'ARS) Prélèvement respiratoire (expectoration, tubage gastrique, lavage broncho-alvéolaire, aspiration) Examen microscopique (BAAR) : <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/> Non fait Culture : <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Négative <input type="checkbox"/> Inconnue <input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Non faite PCR : <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Négative <input type="checkbox"/> Non faite		
Prélèvement non respiratoire Examen microscopique (Baar) ou histologique : Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/> Non fait <input type="checkbox"/> Culture : <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Négative <input type="checkbox"/> Inconnue <input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Non faite PCR : <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Négative <input type="checkbox"/> Non faite		
Détection de résistance aux antibiotiques en début de traitement Test génotypique : Résistance à la rifampicine : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnue Résistance à l'isoniazide : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnue Antibiogramme phénotypique : Résistance à la rifampicine : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnue Résistance à l'isoniazide : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnue		
Une fiche sur l'issue du traitement sera envoyée par l'ARS et sera à remplir dans les 12 mois qui suivent le début du traitement ou la date de diagnostic pour les patients ayant refusé le traitement		
<small>Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R11-1, R11-2, R11-4, D11-1 du Code de la santé publique) Droit d'accès et de rectification par l'intermédiaire du médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à Santé Publique France</small>		

Fiche de déclaration des issues de traitement anti tuberculeux (Tuberculose maladie uniquement)
Ce questionnaire est à compléter dans les 12 mois qui suivent le début du traitement ou le diagnostic, pour tous les cas déclarés de tuberculose

<p>Médecin ou biologiste ayant déclaré le cas</p> <p>Nom/Prénom : Téléphone : Télécopie : Courriel :</p> <p>Lieu d'exercice : Fonction : Cadre d'exercice : Service (si hôpital): Nom/prénom du médecin référent du patient :</p> <p>Lieu d'exercice : Service :</p> <p>Signature/tampon:</p>	<p>Médecin déclarant l'issue du traitement</p> <p>Médecin déclarant : <input type="checkbox"/> Médecin référent : <input type="checkbox"/> Lieu d'exercice : Service : Autre médecin : <input type="checkbox"/> Dans ce cas indiquer : Nom/Prénom : Téléphone : Télécopie : Courriel :</p> <p>Lieu d'exercice : Fonction :</p> <p>Signature/tampon:</p>	<p>Maladie à déclaration obligatoire</p>  <p>N°13351*03</p> <p>TUBERCULOSE</p> <p><i>La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire</i> Critères de notification de la tuberculose maladie <u>Cas confirmé</u> : Maladie soit 1) avec une culture positive à une mycobactérie du complexe tuberculosus, soit 2) avec une microscopie positive pour les bacilles acido-alcoolo résistants ET la détection d'acide nucléique du complexe Mycobacterium tuberculosis. <u>Cas probable</u> : 1) signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose, et 2) décision de traiter le patient avec un traitement antituberculeux standard.</p>
---	---	---

Initiale du Nom : [] Prénom :

Sexe : M F Date de naissance (JJ/MM/AAAA) : / / /

Date de la notification initiale (JJ/MM/AAAA) : / / /

Code postal du domicile du patient : / / / / / Si inconnu : département :

Traitement

Traitement démarré : Oui Non

Date de mise en route du traitement (JJ/MM/AAAA) : / / /

Si traitement non démarré :

Date du diagnostic (JJ/MM/AAAA) : / / /

Cause de non traitement : Diagnostic post mortem Refus de traitement Autre

Si autre, précisez :

Indiquez si ces informations n'ont pas été complétées lors de la déclaration initiale :

Résultat de la culture sur prélèvement respiratoire : Positive Négative Inconnue Non faite

Résultat de la culture sur prélèvement NON respiratoire : Positive Négative Inconnue Non faite

Résistance à la rifampicine sur antibiogramme phénotypique : Oui Non Inconnue

Résistance à l'isoniazide sur antibiogramme phénotypique : Oui Non Inconnue

<p><input type="checkbox"/> 1 Traitement achevé dans les 12 mois suivant le début du traitement</p> <p>Date de fin de traitement (JJ/MM/AAAA) : / / /</p>	<p><i>Traitement achevé : le patient est considéré comme guéri par le médecin et a pris au moins 80% de la dose totale prescrite du traitement antituberculeux</i></p>
--	--

Traitement non achevé dans les 12 mois suivant le début du traitement car (cocher la case 2, 3, ou 4) :

2 Le patient est décédé pendant le traitement ou avant le début du traitement

Décès directement lié à la tuberculose
 Décès non directement lié à la tuberculose
 Lien inconnu entre décès et tuberculose

3 Le traitement a été arrêté et non repris car

diagnostic de tuberculose non retenu
 autre raison, précisez :

4 Le patient est toujours en traitement à 12 mois car

traitement initialement prévu pour une durée supérieure à 12 mois
 traitement interrompu plus de deux mois
 traitement modifié car (cocher la ou les cases correspondantes)

Résistance initiale ou acquise au cours du traitement
 Effets secondaires ou intolérance au traitement
 Echec du traitement initial (réponse clinique insuffisante ou non négatation des examens bactériologiques)

L'issue du traitement n'est pas connue car (cocher la case correspondante : 5, 6, ou 7) :

5 Le patient a été transféré (autre médecin, autre établissement ou structure de soins, autre pays)

Dans ce cas, indiquer les coordonnées:

- de la structure, éventuellement du pays, du transfert :

- du médecin :

6 Le patient a été perdu de vue pendant le traitement (et l'est toujours 12 mois après le début du traitement)

7 Sans information

Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R11-1, R11-2, R11-4, D11-1 du Code de la santé publique)
 Droit d'accès et de rectification par l'intermédiaire du médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à Santé publique France

Annexe 3 :

Enquête Pharmacien TUBERCULOSE

Dans le cadre de ma thèse sur la tuberculose, je réalise une enquête auprès des pharmaciens et personnels associés, afin de connaître leur ressenti dans la prise en charge de la tuberculose.

Le traitement de la tuberculose est fondé sur l'administration de plusieurs médicaments, pendant plusieurs mois. C'est un traitement long et lourd, menant souvent le patient à une inobservance de son traitement. Les conséquences de cette non observance sont désastreuses, avec l'apparition de souche résistante (résistance acquise aux médicaments utilisés) et une guérison plus longue, plus toxique et plus coûteuse pour le patient. Afin d'améliorer cette prise médicamenteuse, il semble indispensable que le patient ait droit à une organisation rigoureuse de son traitement et un soutien.

Le but de mon étude est d'apporter un soutien et un accompagnement efficace des pharmaciens dans la prise en charge du patient tuberculeux.

* Obligatoire

1. Quelle est votre profession? *

Pharmacien

Préparateur

Etudiant en pharmacie

Autre

2. Avez-vous ou avez-vous eu récemment des patients antituberculeux ? *

Oui

Non

3. Comment estimeriez-vous vos connaissances concernant la tuberculose ? *

- Très bonnes
- Bonnes
- Moyennes
- Insuffisantes

4. Pensez-vous que les pharmaciens officinaux devraient s'impliquer davantage dans la prise en charge du patient tuberculeux ? *

- Oui
- Non

5. Si oui, dans quel(s) domaine(s) ? *

- L'optimisation des traitements du patient
- La prévention et le dépistage
- La coordination des soins et le suivi du patient

Autre

Définition du DOT

Dans le traitement de la tuberculose, les patients reçoivent leur traitement sous DOT (traitement sous surveillance directe) durant les deux premiers mois de traitement. Cette supervision peut être prolongée si nécessaire.

Ce DOT se définit comme toute personne qui observe le patient en train de prendre ses médicaments en temps réel. Il vise à s'assurer par surveillance directe que le patient ait bien pris ses médicaments, et ainsi d'éviter l'apparition de pharmacorésistance et de soutenir le patient dans la prise de son traitement afin d'obtenir toutes ses chances de guérison.

Il prend son traitement soit devant un personnel de santé, soit devant une personne proche comme un parent ou un ami. Il choisira la personne chargée d'administrer le DOT. L'administration peut être faite dans l'unité de prise en charge ou en dehors de l'unité de prise en charge (à domicile ou en communauté dans des centres de santé non spécialisés plus proche). Le patient choisit là où il veut le recevoir.

6. Pensez-vous que le DOT soit réalisable en officine ? *

- Oui
- Non

7. Quelles sont les raisons pour lesquelles vous pourriez être réticent à cette pratique en officine ? *

- Manque de temps
- Manque de personnel
- Bénévolat
- Manque de compétences
- Communication difficile avec les autres professionnels de santé
- Réticence du patient
-

Autre

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- ❖ De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- ❖ De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- ❖ De coopérer avec les autres professionnels de santé*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

TITLE : Anti-tuberculosis drug resistance: patient management monitoring and optimization at the pharmacy.

ABSTRACT : Tuberculosis is an old disease affecting more than 10 million people every year worldwide. The main agent responsible for this is "*Mycobacterium tuberculosis*". The transmission is done by air and mainly affects lungs. A combination of antibiotics is used to treat tuberculosis patients, but the treatment must be followed over several months. Incomplete or poorly followed treatment is responsible for the emergence of resistant tuberculosis. The appearance of multiresistant strains to antibiotics contributes to worsening the impact of this disease worldwide. The pharmacist may be in contact with this pathology in its pharmacy. I was therefore deeply interested to demonstrate that the dispensing pharmacist can play a role in the management of tuberculosis.

KEY-WORDS : Tuberculosis, Resistance, Anti-tuberculosis, Support, Pharmacy

AUTEUR : Charlotte LAPEBIE

TITRE : Pharmacorésistance aux antituberculeux : suivi et optimisation de la prise en charge des patients à l'officine

DIRECTEUR DE THESE : Mme GUET-REVILLET Hélène

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté des sciences pharmaceutiques de Toulouse, le vendredi 22 avril 2022.

RESUME : La tuberculose est une maladie infectieuse ancienne qui touche plus de 10 millions de personnes chaque année dans le monde. Le principal agent responsable est *Mycobacterium tuberculosis*. Sa transmission se fait par voie aérienne et touche essentiellement les poumons. L'association d'antibiotique est utilisée pour traiter les patients tuberculeux mais le traitement doit être suivi sur plusieurs mois. Un traitement incomplet ou mal suivi est responsable de l'émergence des tuberculoses résistantes. L'apparition de souches multirésistantes aux antibiotiques contribue à aggraver l'impact de cette maladie au niveau mondial. Le pharmacien peut être amené à côtoyer cette pathologie dans son officine. Je me suis donc intéressée dans ce travail à démontrer que le pharmacien d'officine peut jouer un rôle dans la prise en charge de la tuberculose.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Tuberculose, Résistances, Antituberculeux, Accompagnement, Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III – Paul Sabatier

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

35 Chemin des Maraichers

31 400 TOULOUSE