

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 12 Septembre 2022

Par Mme PORTENART HORTENSE

Optimisation de la prise en charge de la tuberculose pulmonaire à l'officine

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Carnoy Christophe, Professeur des Universités, Laboratoire d'Immunologie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Directeur de thèse : Madame le Docteur Moreau Fanny, Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier et Universitaire de Lille

Membres extérieurs : Monsieur le Docteur Hiver Quentin, Pharmacien assistant spécialiste, Centre Hospitalier de Valenciennes

Monsieur le Docteur Delemar Arthur, Pharmacien Titulaire, Pharmacie d'Iena, Lille

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86

M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation
aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont
propres à leurs auteurs.**

REMERCIEMENTS

A Mr Christophe Carnoy, mon président de Jury.

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury et merci pour la disponibilité dont vous faites preuve auprès de tous les étudiants de pharmacie. Votre pédagogie et votre bienveillance sont un exemple pour tout professeur.

A Mme Fanny Moreau, ma directrice de thèse.

Merci d'avoir été disponible pour me montrer la voie à suivre dans ce travail et pour le temps que tu as passé à le corriger. J'espère que nos chemins se recroiseront dans un travail collaboratif autour de la tuberculose ou de tout autre maladie infectieuse.

A Mr Quentin Hiver, membre extérieur et ami.

Merci de m'avoir toujours soutenu dans la réalisation de ce travail. Merci pour ton temps et ta disponibilité, nos nombreuses discussions au sujet de cette thèse vont me manquer mais je sais que nous trouverons de nouveaux sujets à partager. Je suis fier que tu fasses partie de ce jury aujourd'hui et j'espère que cette nouvelle expérience te plaira.

A Mr Arthur Delemar, membre extérieur et super patron.

Je vous remercie de m'avoir choisi en tant qu'adjointe, faire partie de votre équipe officinale est un honneur quotidien. J'espère que ce travail vous plaira et que vous serez également fier de me compter dans votre équipe. Je ne pouvais rêver mieux comme pharmacien titulaire, vous m'expliquez et me montrez comment gérer l'officine en étant disponible et apprécié par la patientèle. Vous êtes un exemple de réussite pour moi.

J'en profite pour remercier également l'équipe de m'avoir si bien accueilli et de rendre le travail quotidien si agréable, merci pour tout.

A maman.

Je ne vais pas m'étendre, tu sais déjà tout ce que je pense de toi, merci pour **tout**, sans toi rien n'aurait été possible. Tu es ma plus grande fierté et j'espère te rendre fier également aujourd'hui.

A Charles.

Ce projet enfin fini, nous allons pouvoir nous consacrer sur de nouveaux projets ensemble. J'espère te soutenir aussi bien que tu l'as fait lorsque ce sera ton tour. Merci pour ton support quotidien et merci de me supporter chaque jour.

A Pierre, Chloé, Antoine, Perrine, Amélie, Théophile, Pierre, Julien, Hugo, Elise, Simon.

Merci pour ces belles années d'études à vos côtés, la fac est finie aujourd'hui mais notre amitié perdurera encore longtemps.

A ma famille.

Merci pour tout à vous également. Vous êtes un pilier pour moi et je ne serais rien sans vous. Mention spéciale pour Françoise qui avait si hâte de venir à cette thèse, c'est désormais chose faite. J'espère que tu es fier de moi.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	11
TABLE DES MATIERES	12
ABREVIATIONS	17
INTRODUCTION	19
PARTIE 1 : GÉNÉRALITÉS	20
1. Épidémiologie.....	20
1.1. Dans le monde	20
1.2. En Europe	21
1.3. En France.....	21
2. Agents pathogènes	22
2.1. Mycobactéries.....	22
2.2. Complexe tuberculosis	23
2.2.1. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	23
2.2.2. <i>Mycobacterium bovis</i>	23
2.2.3. <i>Mycobacterium africanum</i>	23
3. Physiopathologie	24
3.1. Transmission	24
3.1.1. Voie de transmission.....	24
3.1.2. Contagiosité.....	24
3.2. Physiopathologie.....	24
3.3. Facteurs de risque d'infection à tuberculose.....	25
3.3.1. Patient originaire de pays endémique	25
3.3.2. Précarité	26
3.3.3. Profession de santé.....	26
3.3.4. Immunodépression	26
3.4. Facteurs de risque de passage en tuberculose maladie.....	26
3.4.1. Âge	26
3.4.2. Immunodépression	27
3.4.3. Comorbidités et situations particulières	27
4. Clinique.....	27
4.1. Primo-infection tuberculeuse (PIT).....	27
4.2. Tuberculose latente	28
4.3. Tuberculose maladie	28

4.3.1.	Tuberculose pulmonaire.....	28
4.3.2.	Tuberculose miliaire.....	28
4.3.3.	Tuberculose extra-pulmonaire	28
5.	Diagnostic de la tuberculose pulmonaire.....	29
5.1.	Diagnostic clinique : symptomatologie et interrogatoire	29
5.2.	Diagnostic immunologique : IDR / Interférons : IGRAs (quantiferon).....	29
5.3.	Examens complémentaires	30
5.4.	Diagnostic radiologique.....	30
5.5.	Diagnostic bactériologique.....	31
6.	Émergence des cas de tuberculose MDR, pré-XDR et XDR.....	32
6.1.	Définitions.....	32
6.1.1.	Tuberculoses MDR	32
6.1.2.	Tuberculose XDR.....	32
6.1.3.	Tuberculose pré-XDR.....	33
6.2.	Epidémiologie	33
6.3.	Résistance des mycobactéries du complexe tuberculosis.....	33
6.3.1.	Naturelles	33
6.3.2.	Acquises.....	33
6.3.2.1.	<i>Primaire</i>	34
6.3.2.2.	<i>Secondaire</i>	34
	PARTIE 2 : PRISE EN CHARGE DU PATIENT	35
1.	Prévention	35
1.1.	Centres de Lutte Antituberculeuse.....	35
1.2.	Vaccin BCG	35
1.3.	Dépistage	36
1.4.	Isolement air	37
1.5.	Déclaration Obligatoire et fiche d'issue de traitement.....	38
2.	Recommandations thérapeutique actuelles	38
2.1.	Traitement de l'infection tuberculeuse latente.....	38
2.2.	Traitement de la tuberculose maladie.....	39
2.2.1.	Principes	39
2.2.2.	Adaptation thérapeutique en cas tuberculose résistante.....	40
2.2.3.	Adaptations thérapeutiques en cas de terrain particulier	42
3.	Bilan pré-thérapeutique	45
3.1.	Type de tuberculose.....	45
3.2.	Antécédents personnels et bilan clinique du patient	45

3.3.	Radiographie pré-thérapeutique	45
3.4.	Bilan biologique	45
3.5.	Examen ophtalmologique	46
3.6.	ECG : Bédaquiline et Délamanide	46
4.	Antituberculeux	46
4.1.	Antituberculeux de première ligne	46
4.1.1.	Isionazide (INH).....	46
4.1.2.	Rifampicine (RMP).....	48
4.1.3.	Rifabutine	49
4.1.4.	Pyrazinamide (PZA)	49
4.1.5.	Ethambutol (EMB).....	50
4.2.	Antituberculeux de deuxième intention	51
4.2.1.	Groupe A.....	51
4.2.2.	Groupe B.....	51
4.2.3.	Groupe C.....	52
4.2.4.	Autres antituberculeux non repris dans les recommandations de 2020	53
4.2.4.1.	Capréomycine	53
4.2.4.2.	Acide Clavulanique	53
5.	Traitements adjuvants	54
5.1.	Chirurgie	54
5.2.	Pyridoxine (vit B6)	54
5.3.	Supplémentation nutritionnelle	54
6.	Prise en charge économique et sociale	55
6.1.	Affection Longue Durée (ALD) n°29	55
6.2.	Aide Médicale d'Etat (AME)	55
6.3.	Protection universelle maladie	56
6.4.	CLAT	56
7.	Suivi thérapeutique	57
7.1.	Efficacité	57
7.1.1.	Contrôles cliniques.....	57
7.1.2.	Contrôles bactériologiques.....	57
7.1.3.	Contrôles radiologiques.....	58
7.2.	Tolérance	58
7.2.1.	Surveillance clinique.....	58
7.2.2.	Surveillance hépatique	58
7.2.3.	Surveillance rénale.....	59

7.2.4.	Surveillance neurologique	59
7.2.5.	Bilan ophtalmologique	59
7.2.6.	Surveillance cardiaque	59
7.2.7.	Effets indésirables	60
7.3.	Guérison - Issue de traitement	60
PARTIE 3 : ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE ET COORDINATION PLURI-PROFESSIONNELLE		62
1.	Adéquation au traitement et adhésion du patient	62
1.1.	Adhésion thérapeutique	62
1.2.	Quels sont les facteurs qui peuvent influencer l'adhésion au traitement ?	62
1.2.1.	Facteurs liés aux patients : langage, compréhension, culture.....	62
1.2.2.	Facteurs liés au traitement.....	63
1.2.3.	Facteurs liés aux professionnels de santé et au système de soin.....	63
1.3.	Comment améliorer l'adhésion ?	65
1.3.1.	Evaluation de la capacité d'adhésion et de l'adhérence	65
1.3.2.	Rationalisation du traitement.....	66
1.3.3.	Stratégie DOT (supervision du traitement)	67
1.3.4.	Soutien social	67
1.4.	Conséquences en cas de mauvaise adhésion	68
1.4.1.	Conséquences au niveau individuel et collectif.....	68
1.4.2.	Conduite à tenir en cas d'interruption de traitement.....	68
2.	Dispensation pharmaceutique	69
2.1.	Analyse de l'ordonnance	69
2.1.1.	Recevabilité administrative	69
2.1.2.	Analyse pharmaceutique.....	69
2.2.	Préparation des doses à administrer	70
2.3.	Informations et conseils nécessaires	70
2.3.1.	Objectif du traitement.....	70
2.3.2.	Modalités de prise, posologie et conduite à tenir en cas d'oubli	71
2.3.3.	Effets indésirables, précautions d'emploi et surveillance nécessaires	71
2.4.	Dispensation	72
3.	Suivi et réévaluation du traitement	72
3.1.	Prise en charge des EI	72
3.1.1.	Synthèse des EI les plus courants avec les antituberculeux	72
3.1.2.	Détection des EI	74
3.1.3.	Prise en charge des EI.....	74
a)	Prévenir le prescripteur	74

b) Déclarer les EI	74
c) Prise en charge de l'effet indésirable.....	74
3.2. Renouvellement exceptionnel.....	75
4. Information du patient	75
4.1. Le programme d'éducation thérapeutique du patient	75
4.2. Le programme d'éducation thérapeutique de la tuberculose	76
4.3. Entretiens d'information au patient et consultations d'adhésion	76
4.4. Bilan partagé de médication	77
4.5. Pharm'Observance	78
5. Dispositifs et moyens disponibles pour augmenter la coordination pluriprofessionnelle.....	79
5.1. Association avec le CLAT	79
5.2. Pharmacien correspondant	79
5.3. Dossier Pharmaceutique et Mon Espace Santé	80
5.4. Conciliation médicamenteuse	81
5.5. Coopération pharmacien clinicien et pharmaciens d'officine.....	81
CONCLUSION	83
ANNEXES	84
LISTE DES FIGURES.....	105
LISTE DES TABLEAUX.....	106
REFERENCES	107

ABREVIATIONS

AEG : altération de l'état général

ALD : affection de longue durée

AME : Aide médicale d'état

ARS : Agence régionale de santé

BAAR : Bacille acido-alcoolique résistant

BDM : Base de données médicamenteuses

BK : Bacille de Koch

CI : Contre-indication ou Contre-indiquée

CLAT : Centre de Lutte Antituberculeuse

CNO : Compléments nutritionnels oraux

CNR-MyRMA : Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

CSP : Code de la santé publique

DO : Déclaration obligatoire

DOT : *Directly Observed Therapy*

DMP : Dossier Médical Partagé

DP : Dossier Pharmaceutique

DPP : Dérivé protéique purifié

ECDC : Centre européen de prévention et de contrôle des maladies

ECG : Electrocardiogramme

EMB : Ethambutol

EMLT : Equipe mobile de lutte contre la tuberculose

GDG : Groupe d'élaborations des lignes directrices

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut conseil de la Santé Publique

IDR : Intradermo réaction à la tuberculine

INH : Isoniazide

InVS : institut national de veille sanitaire

IRIS : *Immune reconstitution inflammatory syndrome*

ITL : Infection tuberculeuse latente

LGO : Logiciel de gestion à l'officine

M. : *Mycobacterium*

MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

MISP : Médecins inspecteurs de santé publique

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS (WHO) : Organisation mondiale de la santé (*World Health Organization*)

PAS : Acide para-aminosalicylique

PDA : Préparation des doses à administrer

PIT : Primo-infection tuberculeuse

PPP : Plan Pharmaceutique Personnalisé

PUI : Pharmacie à usage intérieur

Puma : Protection universelle maladie

PZA : Pyrazinamide

RMP : Rifampicine

RR : Risque relatif

SDF : Sans domicile fixe

TB : Tuberculose

TM : Tuberculose Maladie

TB-MDR : Tuberculose multirésistante

TB pré XDR : Tuberculose pré ultra résistante

TB XDR : Tuberculose ultra résistante (*extensively-drug resistance*)

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

La tuberculose est connue depuis l'antiquité, les grecs la nommaient "Phtisie" ^[1]. Hippocrate la décrit à cette époque comme une "infection pulmonaire se manifestant par un amaigrissement, une toux et du sang dans les crachats" ^[1]. C'est en 1882 que Robert Koch a mis en évidence le bacille tuberculeux, agent infectieux transmis par voie aérienne, responsable de la tuberculose ^[1]. Cet agent portera ensuite le nom de Bacille de Koch ^[1].

La tuberculose reste présente dans tous les pays du monde, avec 9,9 millions de nouveaux cas de tuberculose déclarés dans le monde en 2020 ^[2]. Elle concerne toutes les tranches d'âge et on estime à 1,5 millions de décès par an causés par la tuberculose ^[2]. Elle représente ainsi la deuxième cause de mortalité liée à une maladie infectieuse ^[2]. On considère aujourd'hui que près d'un quart de la population présente une infection tuberculeuse, c'est à dire qu'environ 25% de la population mondiale est susceptible de développer une tuberculose dans les années à venir, soit près de 2 milliards d'individus ^{[2], [3]}. En 2020, l'Europe reste une région du monde faiblement touchée par l'épidémie de tuberculose puisqu'elle ne concentre que 2,3% des nouveaux cas ^[3]. L'Europe est une zone de faible endémie tuberculeuse avec un taux d'incidence de 9,6 cas pour 100 000 habitants en 2019 ^[4].

La France présente quant à elle un taux de 7,6 cas pour 100 000 habitants en 2019 ^[4] et le taux de nouveaux cas ne dépasse jamais les 6 000 cas depuis 2004 ^[5]. Elle devient alors une maladie rare, avec un risque de perte d'expertise et de savoir-faire chez les professionnels de santé ^[5].

En parallèle, on constate une évolution de la prise en charge de la tuberculose notamment au XXème siècle, grâce à la découverte du vaccin BCG (Bacille de Calmette et Guérin) par Albert Calmette et Camille Guérin dans les années 1920 et la découverte du premier antibiotique antituberculeux, la streptomycine en 1943 par Selman Abraham Waksam ^[6]. De 1952 à 1963, les antituberculeux de première intention, encore utilisés actuellement, ont également vu le jour : Isoniazide (1952), Pyrazinamide (1954), Ethambutol (1961), Rifampicine (1963) ^[6]. Dès les années 1980, les résistances aux antibiotiques apparaissent et nécessitent l'emploi d'antituberculeux de deuxième intention ^{[1], [2], [6]}. On estime qu'actuellement 500 000 tuberculoses sont multirésistantes (MDR) parmi les 9 000 000 de cas déclarés chaque année, cette proportion ne cesse d'augmenter ^{[1], [6]}.

Cette thèse abordera dans un premier temps les éléments clés de la tuberculose : son épidémiologie, son diagnostic en passant par son élément pathogène et sa clinique. Elle détaillera également sa prise en charge : de la prévention aux traitements antituberculeux, ainsi que les adaptations nécessaires en cas de situations physiopathologiques particulières. Enfin, elle permettra de déterminer le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge globale du patient tuberculeux notamment en ce qui concerne l'adhésion thérapeutique, la surveillance du traitement et l'éducation thérapeutique pour favoriser le bon usage du médicament et limiter ainsi le risque de tuberculose multirésistante ^{[2], [4]}.

PARTIE 1 : GÉNÉRALITÉS

1. Épidémiologie

1.1. Dans le monde

La tuberculose est un problème majeur de santé publique puisqu'il s'agit de la treizième cause de mortalité dans le monde et la deuxième cause de décès par maladie infectieuse derrière la Covid-19 en 2020 ^[2]. Elle a entraîné, en 2020, 9,9 millions de nouveaux cas (127 cas / 100 000 habitants) et 1,3 million de décès ^[3].

Les pays en voie de développement restent les principaux touchés par les nouveaux cas de tuberculose avec ^[3] :

- 43% des nouveaux cas dans la région de l'Asie du Sud-Est
- 25% des nouveaux cas dans la région Africaine
- 18% des nouveaux cas dans le pacifique occidental
- 8 pays ont totalisé 2/3 des nouveaux cas : Inde, Chine, Indonésie, Philippines, Pakistan, Nigéria, Bangladesh et Afrique du Sud ^[2].

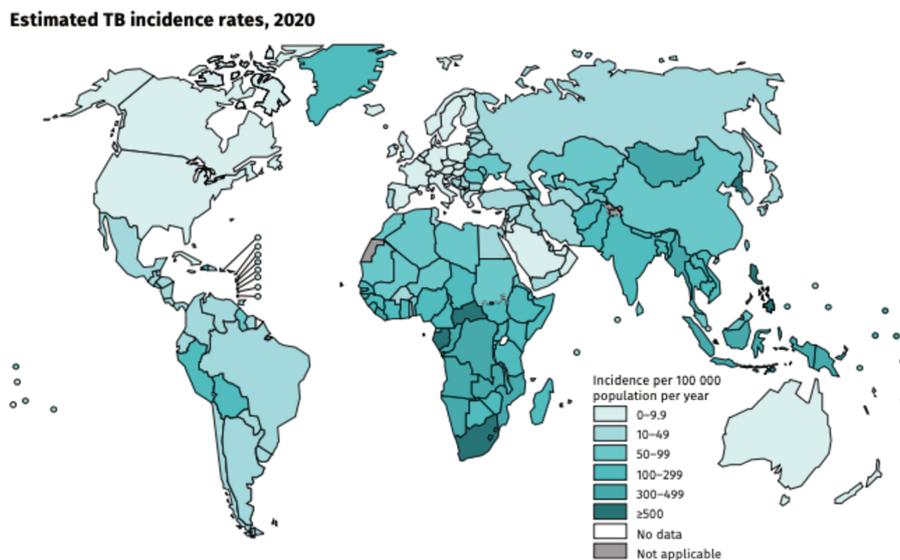


Figure 1. Taux d'incidence mondiale des cas de tuberculose estimée en 2020 ^[3].

1.2. En Europe

En Europe, en 2019, il y avait 49 752 cas de tuberculose maladie (9,6 cas / 100 000 habitants) dont 76,9% (38 267) de nouveaux cas ^[4].

Environ 88% des cas de tuberculoses sont retrouvés dans 10 pays considérés comme prioritaires selon l'ECDC ^[4]. 7 pays présentent un taux de contamination supérieure à 10 cas / 100 000 habitants et sont alors considérés comme des pays à forte endémie tuberculeuse : Roumanie (58,9 cas / 100 000 habitants), Lituanie (37,9 cas / 100 000 habitants), Malte (19,9 cas / 100 000 habitants), Bulgarie (19,2 cas / 100 000 habitants), Portugal (17,2 cas / 100 000 habitants), Pologne (14 cas / 100 000 habitants), Estonie (11,3 cas pour 100 000 habitants) ^[4].

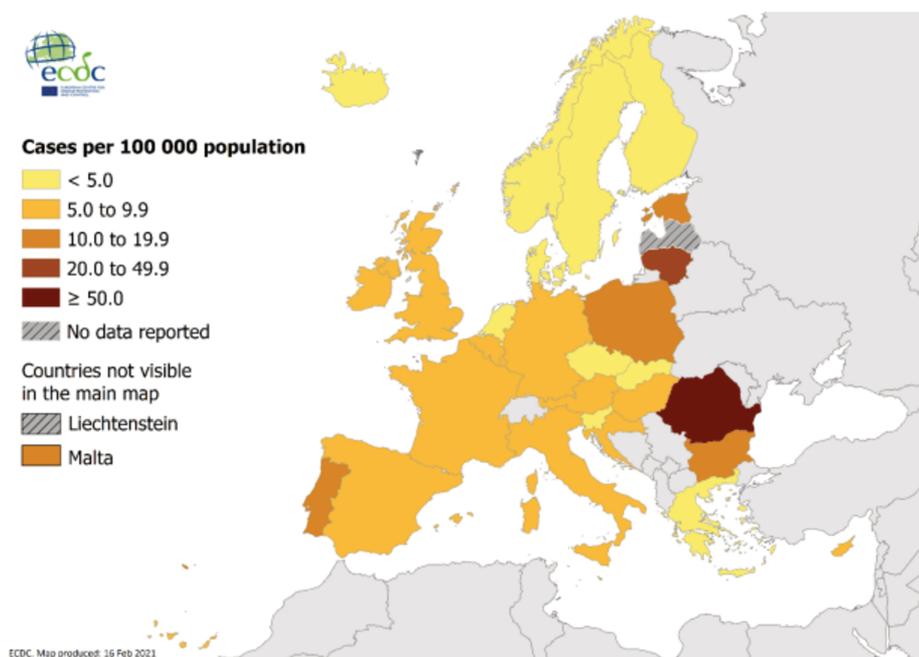


Figure 2. Taux d'incidence de la tuberculose (nouveaux et ancien cas) pour 100 000 habitants en Europe en 2019 ^[4].

1.3. En France

Chaque année la France déclare moins de 6 000 nouveaux cas (< 10 nouveaux cas / 100 000 habitants) ce qui fait d'elle un pays de faible endémie tuberculeuse ^[5].

Néanmoins, ces chiffres ne sont pas représentatifs de toutes les régions de France. Il existe des régions (Ile de France, Guyane et Mayotte notamment) et groupes de personnes (immigrés, incarcérés, en grande précarités) où les chiffres sont bien plus élevés ^[5].

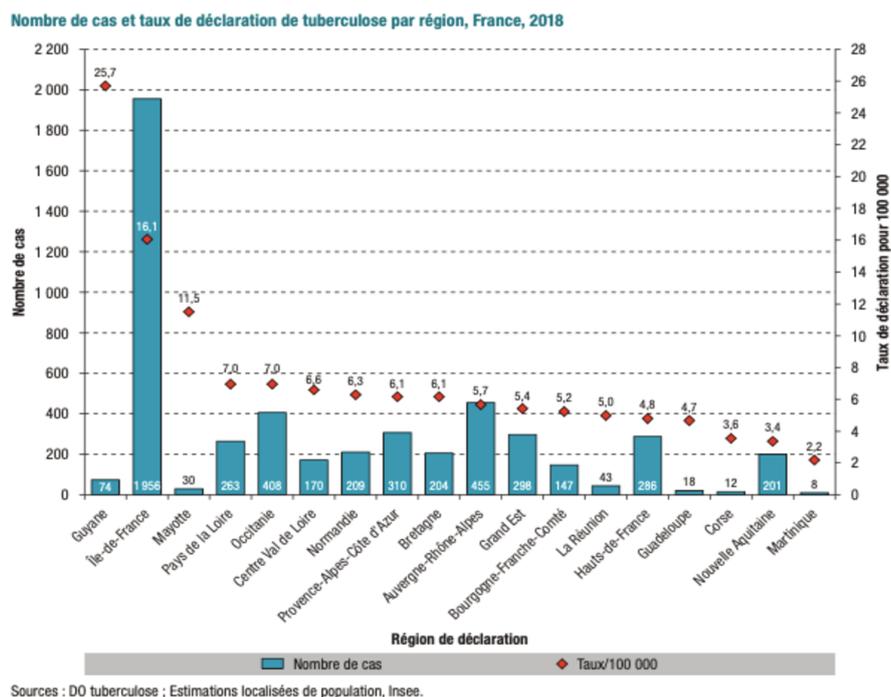


Figure 3. Nombre de cas et taux de déclaration de tuberculose pour 100 000 habitants par région en France en 2018 ^[5].

D'après cette figure, on constate que la région Hauts de France a totalisé 286 nouveaux cas de tuberculose en 2018 (soit 4,8 cas / 100 000 habitants) ce qui fait d'elle la 6^e région la plus touchée en termes d'incidence.

2. Agents pathogènes

2.1. Mycobactéries

Classification ^[7] :

- Embranchement : actinobactéries
- Classe : schizomycetes
- Ordre : actinomycetales
- Famille : Mycobacteriaceae
- Genre : Mycobacterium

Les mycobactéries sont des bactéries aérobies strictes qui ne se colorent pas à la coloration classique de Gram, elles doivent être colorées à la coloration de Ziehl-Neelsen. Cette coloration repose sur une caractéristique des mycobactéries, l'acido-alcool résistance, on parle de bacilles acido-alcool résistants (BAAR). Une fois colorées, elles sont résistantes à la décoloration par l'alcool et l'acide. Cette propriété est due à leurs parois riches en acide mycolique.

La croissance des mycobactéries est lente et requiert d'importantes exigences nutritionnelles ce qui rend le diagnostic bactériologique difficile ^[8].

2.2. Complexe tuberculosis

Les mycobactéries peuvent causer de nombreuses infections humaines en particulier des cas de tuberculoses pour certaines d'entre elles. Ces bactéries sont désignées sous le terme "complexe tuberculosis". On y retrouve les espèces : *Mycobacterium (M.) tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. mungi*, *M. caprae*, *M. orygis*, *M. canettii*, *M. pinnipedii* [7].

2.2.1. *Mycobacterium tuberculosis*

M. tuberculosis est la plus fréquente, cette espèce est responsable de 95% des cas de tuberculose dans le monde [9]. Il s'agit d'un pathogène strict de l'espèce humaine.

Mycobacterium tuberculosis se colore par la coloration de Ziehl-Neelsen apparaissant au microscope comme un bacille rouge sur fond bleu de 0,2 à 0,3 microns de large sur 3 à 5 microns de long, légèrement incurvés et aux extrémités arrondies [10].

Sa culture est difficile et nécessite un temps d'incubation long (de 21 jours à 3 mois) sur milieu particulier enrichi [8] :

- Milieu solide à l'oeuf (Loewenstein-Jensen) : Obtention des colonies de couleur crème, sèche et rugueuse, en chou-fleur ce qui est caractéristique de cette espèce.
- Milieu solide ou liquide gélosés (Middlebrook) : Obtention des colonies plates, sèches et rugueuses. Le milieu liquide permet une culture plus rapide (en quelques jours) et une lecture par un automate.
- Détection par PCR : détection directe de *M tuberculosis*

2.2.2. *Mycobacterium bovis*

M. bovis est également un agent pathogène de l'homme susceptible d'entraîner des infections tuberculeuses. Cependant, celui-ci est assez rare en France puisqu'il se transmet par voie aérienne au contact d'animaux malades ou par consommation de lait de vache contaminé [10]. En France, il existe une réglementation sur la pasteurisation du lait et l'abattage du bétail positif à la tuberculine qui prévient ce genre de transmission [10].

2.2.3. *Mycobacterium africanum*

Cette mycobactérie est originaire de l'Afrique de l'Ouest et de l'Afrique Centrale. Aujourd'hui avec la mondialisation et l'augmentation de l'immigration il ne faut pour autant pas la négliger. Une étude rétrospective a pu dénombrer 30 cas d'infection tuberculeuse par *Mycobacterium africanum* en Ile de France de 1995 à 2004 [11].

3. Physiopathologie

3.1. Transmission

3.1.1. Voie de transmission

La tuberculose se transmet par voie aérienne *via* les gouttelettes de Pflügge. Cette contamination a lieu par contact direct ou indirect avec les gouttelettes émises lors d'une toux par une personne contaminée (cas index). Les gouttelettes peuvent rester en suspension jusqu'à 1h après la toux ^[7].

3.1.2. Contagiosité

Seuls les cas de tuberculose pulmonaire et laryngée sont à risque de transmission de la tuberculose ^[8]. En effet, la contamination se fera par la transmission de bacilles de Koch (BK) (localisés dans les cavernes pulmonaires) lors d'une toux.

La contagiosité du cas index dépendra de plusieurs facteurs ^[7] :

- Le type de tuberculose (pulmonaire ou extra-pulmonaire) déterminant la possible contagiosité ou non
- Les prélèvements respiratoires positifs ou non à l'examen direct microscopique, cela signifie qu'un patient atteint de tuberculose pulmonaire dont le traitement est bien conduit peut ne plus être bacillifère et donc être non contagieux
- Excavation pulmonaire à la radiographie
- Toux chronique
- Proximité et durée d'exposition du cas index avec d'autres personnes

3.2. Physiopathologie

Une fois le bacille de Koch inhalé, celui-ci est phagocyté par les macrophages alvéolaires de l'arbre bronchique. Cela forme alors un chancre d'inoculation (foyer primaire) qui développe une réponse immunitaire cellulaire innée avec formation de granulomes. Les macrophages infectés acquièrent des caractéristiques de cellules épithélioïdes et géantocellulaire pour produire des lipides servant de nutriments aux mycobactéries. L'accumulation de lipides conduit à l'éclatement des cellules géantes et à la formation du caséum (spécifique aux mycobactéries du complexe tuberculosis) ^[9].

Dans 90% des cas, une élimination du bacille avec calcification du granulome et guérison spontanée s'effectuera ^[8].

Dans les 10% de cas restants, il y aura une persistance du bacille et multiplication lente dans les ganglions satellites. Le patient présentera alors une infection tuberculeuse latente asymptomatique susceptible d'évoluer en une tuberculose maladie ^[8].

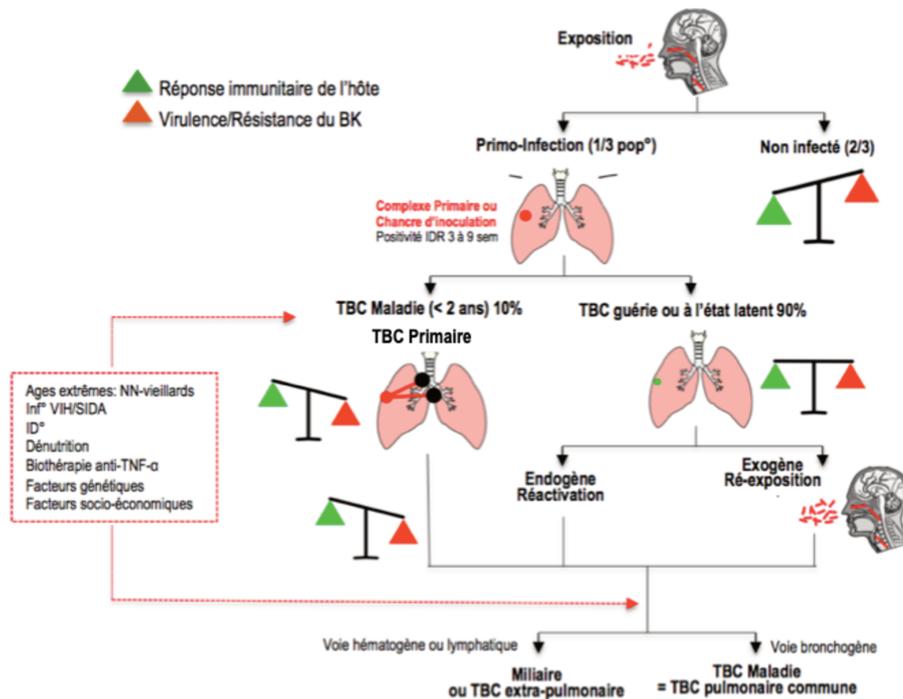


Figure 4. Physiopathologie selon la réponse immunitaire de l'hôte et la virulence du BK [12].

3.3. Facteurs de risque d'infection à tuberculose

3.3.1. Patient originaire de pays endémique

Les personnes nées hors de France sont plus à risque d'infection tuberculeuse avec une incidence de 35 / 100 000 habitants soit un taux dix fois supérieur à celui des personnes nées en France [13]. Parmi les cas de tuberculoses, en 2018, 66% des personnes étaient nées à l'étranger [5].

Ce risque est fortement lié au pays d'origine (Afrique subsaharienne notamment) et à l'ancienneté de l'arrivée. Le risque de tuberculose diminue à mesure que l'ancienneté d'arrivée en France augmente selon une étude de D. Che [14].

Ancienneté de l'arrivée en France	% de cas	Taux de déclaration pour 100 000
< 2 ans	24	234,6
2-4 ans	21	139,9
5-9 ans	18	59,9
10+	38	15,4
Total des cas nés à l'étranger	100	38,9

Figure 5. Pourcentage de cas et taux de déclaration pour 100 000 habitants parmi les personnes nées à l'étranger selon l'ancienneté de l'arrivée en France [11].

3.3.2. Précarité

Parmi la population précaire, deux groupes notamment sont plus à risque : les personnes sans domicile fixe (SDF) et les personnes incarcérées. Le taux de déclaration était de 249/100 000 dans la population sans domicile fixe et de 76,0/100 000 chez les détenus en 2018 en France ^[5].

Chez les personnes sans domicile fixe, on retrouve de nombreux facteurs de risque socioéconomiques et un moindre accès et recours aux soins. Dans les établissements pénitentiaires, la promiscuité et la surpopulation favorisent la transmission, on y retrouve alors un taux de déclaration 10 fois supérieur à celui de la population générale en France ^[5].

3.3.3. Profession de santé

En France, le taux d'incidence pour le personnel de santé est estimé entre 12 et 15 pour 100 000 habitants, soit un taux 2 à 3 fois supérieur à la population globale ^[15].

Le risque d'infection tuberculeuse est particulièrement important si le professionnel de santé exerce dans un service qui accueille plus de 5 patients bacillifères par an ou s'il s'agit de personnel de laboratoire en contact régulier avec des souches du complexe *mycobacterium tuberculosis*. Dans ce cas, des mesures complémentaires s'imposent ^[16].

3.3.4. Immunodépression

La déclaration obligatoire ne comporte pas de données sur la positivité au VIH (Virus de l'immunodéficience humaine) pour le patient, pour autant, d'après le rapport 2018 du centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (CNR-MyRMA) 6,2% des cas de tuberculose présentent une co-infection avec le VIH. L'impact du VIH sur l'épidémiologie de la tuberculose reste donc modeste ^[17].

La première complication pour les patients traités par anti-TNF α (Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab...) reste la tuberculose. C'est la raison pour laquelle il convient de réaliser une radiographie thoracique, une intradermo réaction à la tuberculine (IDR), un quantiféron-TB test ainsi qu'un interrogatoire sur les risques possibles de tuberculose ou les antécédents de tuberculose avant de débiter tout traitement par anti-TNF α ^[18].

3.4. Facteurs de risque de passage en tuberculose maladie

3.4.1. Âge

Un âge inférieur à 5 ans est un facteur de risque de passage vers la tuberculose maladie après contact avec *M. tuberculosis* ^[19]. Dans cette tranche d'âge, jusqu'à 40% des enfants présentent d'emblée des signes de tuberculose maladie (TM) sans infection tuberculeuse latente (ITL) préalable ^[19].

Bien que le taux d'incidence de la tuberculose soit plus faible chez les plus de 65 ans (9,3/100 000) que chez les 25-44 ans (11,4/100 000) ^[23], les personnes âgées sont plus à risque de passage en tuberculose maladie. L'immunosénescence augmente le risque de passage en tuberculose maladie ou de réactivation. De plus, la proportion plus importante de comorbidités chez les personnes âgées : diabète, cancer, dénutrition, insuffisance rénale chronique, BPCO, traitements immunosuppresseurs augmentent également ce risque de passage en TM ^[22].

3.4.2. Immunodépression

Les traitements par glucocorticoïdes au long cours entraînent une immunodépression qui peut être un facteur de risque de passage en tuberculose maladie pour les patients porteurs d'une infection tuberculose latente ^[20]. Ce risque est d'autant plus important pendant les 12 premiers mois de traitement en particulier si les doses sont supérieures à 15mg équivalent de prednisone, pour une durée de traitement supérieure à 1 mois ^[20].

Pour les patients séropositifs au VIH, le risque de passage en tuberculose maladie (TM) est jusqu'à 30 fois plus élevé ^[21]. Au stade SIDA, ce risque augmente considérablement pour atteindre un risque relatif (RR) de 110 à 170 ^[24].

3.4.3. Comorbidités et situations particulières

Tableau I. Situation à risque et risque relatif de passage en tuberculose maladie ^[24].

Situation à risque de passage en TM	Augmentation du risque relatif (RR)
Transplantation d'organe sous immunosuppresseurs	x20 – 74
Hémopathies malignes	x16
Carcinomes de la tête et du cou	x2,5 – 6,3
Diabète de type 2	x2,3 - 6
Silicose	x30
Déficit pondéral	x2 – 2,6
Alcoolisme	x3
Insuffisance rénale chronique	x10 - 25

4. Clinique

4.1. Primo-infection tuberculeuse (PIT)

La primo-infection est principalement asymptomatique mais celle-ci peut également s'accompagner de fièvre modérée, d'altération de l'état général ainsi que d'érythème noueux ou de pleurésie séro-fibrineuse ^[9].

Son incubation est de 1 à 3 mois. Si la réponse immunitaire est suffisante, on peut obtenir une guérison spontanée. Dans 10% des cas, la primo-infection peut entraîner une persistance du bacille entraînant une infection tuberculeuse latente ^[8].

4.2. Tuberculose latente

La tuberculose latente est par définition asymptomatique. Dans ce cas, le granulome reste à l'état latent avec des BK quiescents pouvant perdurer ainsi pendant plusieurs décennies sans traitement approprié ^[9].

4.3. Tuberculose maladie

La tuberculose maladie ne se déclare que lors d'une externalisation des BK avec dissémination bronchique, lymphatique et/ou hématogène. Elle survient le plus fréquemment dans les deux années qui suivent la primo-infection tuberculeuse ^[8].

4.3.1. Tuberculose pulmonaire

La tuberculose pulmonaire est due à une dissémination par voie bronchogène ^[9]. Elle est caractérisée par une pneumonie tuberculeuse (toux prolongée avec expectorations muco-purulentes ou hémoptoïques pouvant être associée à des douleurs thoraciques et/ou à une dyspnée) ^[8]. En cas de chronicité, la tuberculose pulmonaire peut également induire un amaigrissement, une altération de l'état général (AEG), de la fièvre et des sueurs nocturnes (fièvre vespérale) ^[9].

4.3.2. Tuberculose miliaire

Elle est liée à une dissémination du BK par voie hématogène. Elle entraîne la formation de multiples granulomes de la forme d'un grain de mil et entraîne une septicémie tuberculeuse ^[8]. On retrouve dans ce cas de la fièvre prolongée associée à des sueurs nocturnes, une détresse respiratoire aiguë du fait d'une pneumopathie interstitielle ^[9]. La tuberculose miliaire peut également entraîner des signes neuro-méningés chez les nourrissons ou une péricardite ^[9].

4.3.3. Tuberculose extra-pulmonaire

Tableau II. Signes cliniques des tuberculoses extra-pulmonaires.

Formes	Clinique
Tuberculose ganglionnaire	Adénites volumineuses, diffuse, avec une tendance à la fistulisation ^[9] .
Tuberculose ostéoarticulaire	Mal de Pott (Spondylodiscite tuberculeuse) : douleurs au niveau de l'articulation/de l'os atteints, arthrite chronique ou subaiguë +/- déficit neurologique, paraplégie, abcès froids ^[25] .

Péricardite tuberculeuse	Subaiguë : Frottement péricardique, douleur pleurale et thoracique localisée, fièvre, dyspnée ^[9] . Tamponnade : Dyspnée, distension des jugulaires, pouls paradoxal, bruits cardiaques étouffés, hypotension ^[25] .
Tuberculose neuroméningée	Stade 1 : Conscience normale avec un LCR anormal (Fébricule, céphalée persistante, AEG) Stade 2 : Sensation d'ébriété ou stupeur avec signes neurologiques focaux (nausées, somnolence) Stade 3 : Coma ^{[9],[25]}
Tuberculose uro-génitale	Peut-être asymptomatique ^[9] Dysurie, douleurs des flancs, fièvre, pyurie Chez l'homme : prostatite, épидидymite, masse scrotale Chez la femme : troubles menstruels, douleurs abdomino-pelviennes, stérilité, grossesse extra-utérine en cas de salpingo-ovarite ^[25]
Tuberculose gastro-intestinale	Hyperplasie, syndrome inflammatoire intestinal (douleurs, diarrhées, occlusions, rectorragie), ulcérations, fistules, anorexie, hémorragies ^{[9],[25]}

La suite de la thèse ne portera plus que sur la tuberculose pulmonaire qui est la forme la plus commune de tuberculose et la plus fréquente à l'officine.

5. Diagnostic de la tuberculose pulmonaire

5.1. Diagnostic clinique : symptomatologie et interrogatoire

La recherche diagnostique de la tuberculose sera systématique en cas de toux chronique d'une durée supérieure à 3 semaines associée à des sueurs nocturnes et/ou un amaigrissement et/ou une lymphadénopathie. Cependant les signes cliniques sont inconstants et non pathognomonique et ne peuvent alors jamais suffire à eux seuls pour le diagnostic d'une tuberculose maladie ^[26].

Un patient peut également être asymptomatique, dans ce cas le diagnostic ne pourra se faire sur les signes cliniques. L'interrogatoire reste cependant une étape clé qui permet de déterminer les facteurs de risques et pose la suspicion de tuberculose. On réalisera dès lors, un diagnostic à la suite d'un contact (exposition possible à une personne infectée par la tuberculose) que cela soit dû à un membre de la famille, du milieu scolaire ou professionnel ou à la suite d'un retour de voyage d'une zone endémique ^[27].

5.2. Diagnostic immunologique : IDR / Interférons : IGRAs (quantiferon)

L'intradermoréaction à la tuberculine consiste en l'injection d'un extrait antigénique dérivé protéique purifié (DPP) de *M. Tuberculosis* possédant plus de 200 antigènes communs avec *M. Bovis*, le vaccin BCG et d'autres bactéries environnementales. L'extrait est injecté à la face antérieure du bras en intradermique et produit une réaction immunitaire à médiation cellulaire en 48 à 72h. La positivité de l'IDR se lit selon le diamètre de l'induration et doit tenir compte du statut vaccinal de la personne testée ^[26].

L'IDR permet le diagnostic de la primo-infection. Il ne permet pas de définir le stade de la maladie. Dans les zones endémiques on considère que l'IDR diagnostique la tuberculose maladie avec un seuil à 5mm. En revanche, dans les zones à faible prévalence, comme en France, on considère qu'une IDR positive (seuil fixé à 5 ou 10 mm chez l'enfant et à 5, 10 ou 15 mm chez l'adulte selon la vaccination BCG) est le reflet d'un contact avec *M. Tuberculosis* sans pouvoir conclure sur la TM ou sur l'ITL [26].

Il existe également les tests de quantification de l'interféron gamma (INF γ), qui sont plus spécifiques (90 à 100%), reproductibles. Avec ce test, il n'est pas nécessaire de revoir le patient 72 heures plus tard, au contraire de l'IDR. Ils sont donc préférentiellement utilisés, néanmoins il existe un problème de cout et de disponibilités qui justifient l'utilisation de l'IDR [28]. Ces tests détectent la libération d'IFN γ après incubation avec un mélange de peptides représentant des protéines de *M. Tuberculosis*, ces peptides ne sont pas présents dans la souche du BCG ni dans la plupart des mycobactéries non tuberculeuses [26]. Cela permet ainsi d'augmenter la spécificité.

Ces tests ne permettent pas le diagnostic de certitude de la tuberculose maladie, c'est la raison pour laquelle ils ne sont plus indiqués pour le diagnostic de la TM. Pour autant, ils peuvent être utiles dans certaines situations particulières où le diagnostic est difficile [29].

Tests tuberculiques	Tests IGRA
> 200 antigènes communs avec BCG et mycobactéries atypiques	2 antigènes spécifiques de <i>M. tuberculosis</i> : ESAT-6, CFP-10
Technique : opérateur dépendant	Technique reproductible
2 visites dont une à 72 heures pour mesurer l'induration	1 seule visite
Sensibilité : 70 % (49-90 %)	Sensibilité : 80-88 %
Spécificité (varie en fonction du BCG) : 40-90 %	Spécificité : 88-99 %

Figure 6. Comparaison des tests tuberculiques (IDR) et des tests IGRA (tests de libération d'interféron gamma) [27].

5.3. Examens complémentaires

Les examens hématologiques tels que la numération formule sanguine ou l'analyse biochimique d'un prélèvement sanguin sont souvent normaux au cours de la tuberculose pulmonaire. Seule la CRP (Protein-C-réactive), témoin d'une inflammation, est élevée dans la majorité des cas [26].

En cas de forme sévère ou évoluée il est également possible de trouver une anémie normocytaire, une hyperleucocytose ou une monocytose [26].

5.4. Diagnostic radiologique

La radiographie pulmonaire est systématique en cas de tuberculose [27]. Elle permet de déceler des anomalies parfois même en absence de signe clinique. On retrouve le plus souvent des opacités nodulaires, des infiltrats et des cavernes [26]. Les lésions touchent le segment apicodorsal du lobe supérieur dans 80 à 90% des cas [26]. Les infiltrats pulmonaires ne sont pas spécifiques mais permettent une suspicion forte de tuberculose [30].

En cas de nécessité, un scanner thoracique peut être demandé. Il permet alors une meilleure analyse des lésions ^[26].

5.5. Diagnostic bactériologique

Le diagnostic bactériologique représente le diagnostic de certitude de la TM ^[26]. Il permet l'identification de *Mycobacterium tuberculosis*. Ce diagnostic bactériologique comprend différentes étapes : le prélèvement, l'examen microscopique, la culture, l'identification et enfin l'antibiogramme ^[28].

Le prélèvement s'effectue 3 jours de suite puisque l'émission bacillaire est intermittente ^[8]. Le recueil s'effectue sur les expectorations spontanées si le patient présente une toux productive. On réalisera un tubage gastrique ou fibroscopie avec aspiration bronchique et lavage broncho-alvéolaire si le patient ne peut cracher ^[8].

On réalise ensuite un examen cytobactériologique des crachats qui consiste en un examen microscopique. L'examen microscopique permet la mise en évidence de bacille acido-alcool résistant (BAAR) aspécifique de l'espèce *M. tuberculosis* mais qui permet de conclure à une infection à Mycobactéries et ainsi la mise en place du traitement probabiliste dès le retour des résultats. L'examen microscopique permet de conclure sur le caractère bacillifère et par conséquent contagieux du patient. Cela permet également la mise en place de l'isolement respiratoire du patient ainsi que la recherche de cas contact par le CLAT ^[28].

L'examen microscopique est peu sensible ainsi un examen microscopique négatif n'est pas suffisant pour éliminer le diagnostic de tuberculose, il faudra alors 3 examens microscopiques négatifs pour lever l'isolement air instauré par la suspicion d'une tuberculose pulmonaire ^[28].

La culture sur milieu solide (Loewenstein-Jensen ou Middlebrook) est longue avec une durée allant de 3 à 8 semaines ^[8]. Cette culture sur milieu solide est néanmoins la seule utilisable pour la réalisation postérieure de l'antibiogramme et l'identification de la souche ^[27].

La culture est désormais réalisée simultanément sur des systèmes de cultures liquides qui permettent de réduire le temps de détection à 7-10 jours ^{[26],[27]}. Une hybridation moléculaire et une immunochromatographie sont nécessaires afin de différencier les mycobactéries du complexe tuberculosis et les mycobactéries non tuberculeuses ^[27].

Une fois la culture analysée, un antibiogramme est réalisé ^[27]. L'antibiogramme permet de déterminer la sensibilité aux antibiotiques de la souche identifiée afin de pouvoir choisir le traitement le plus efficace et modifier le traitement déjà en place si nécessaire ^[27].

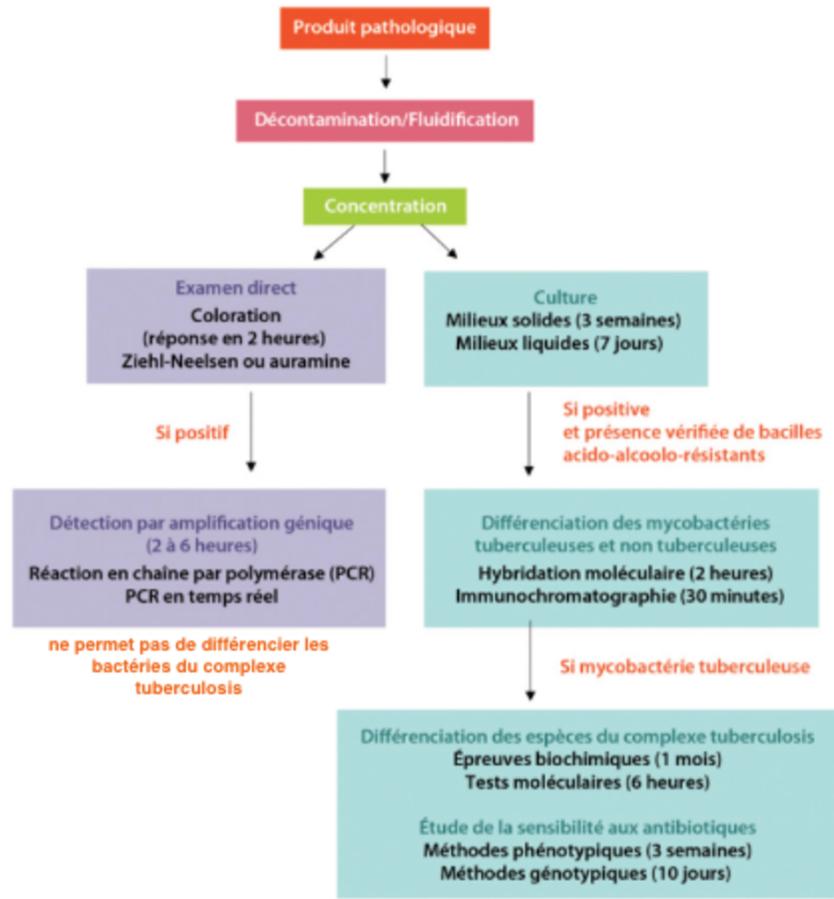


Figure 7. Résumé des étapes clés du diagnostic bactériologique [27].

6. Émergence des cas de tuberculose MDR, pré-XDR et XDR

6.1. Définitions

6.1.1. Tuberculoses MDR

La tuberculose MDR ou encore TB-MDR (MDR pour multi-drug resistance) est définie par la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* à au moins l'isoniazide et la rifampicine [9].

6.1.2. Tuberculose XDR

La tuberculose XDR ou encore TB-XDR (XDR pour extensively-drug resistance) est définie par la résistance à l'isoniazide, à la rifampicine mais également à au moins une fluoroquinolone antituberculeuse (moxifloxacine, lévofloxacine) et à au moins un traitement injectable de seconde ligne (amikacine, kanamycine, capréomycine) [9].

6.1.3. Tuberculose pré-XDR

La tuberculose pré-XDR (pour pré-ultra-résistante) est définie comme étant une tuberculose-MDR avec une résistance à une fluoroquinolone antituberculeuse **ou** à un agent injectable ^[31].

6.2. Epidémiologie

La tuberculose pharmaco-résistante a touché en 2019 environ 500 000 personnes dans le monde, dont 78% présentaient une tuberculose multirésistante (TB-MDR) ^[32]. Cela représente 17,7% des cas déjà traités pour une tuberculose et jusqu'à plus de 50% dans certains pays de l'ex Union soviétique ^[32].

En France, entre 1992 et 2011 on a dénombré, chaque année, entre 30 et 80 cas de tuberculose MDR (résistante à l'isoniazide et à la rifampicine) ^[33]. Ces cas sont le plus souvent ceux de personnes nées à l'étranger, majoritairement en Europe de l'Est ou en Afrique ^[13].

L'émergence des cas de tuberculoses multirésistantes s'explique en 2 points ^[34] :

- Le mésusage médicamenteux : formulations inefficaces, arrêt de traitement prématuré, mauvais suivi du traitement, mauvais emploi des antituberculeux.
- L'acquisition de mutations (naturelles ou acquises) par *Mycobacterium tuberculosis* qui la rend résistante aux antituberculeux de premières lignes.

6.3. Résistance des mycobactéries du complexe tuberculosis

6.3.1. Naturelles

Les mycobactéries du complexe tuberculosis sont naturellement résistantes aux principales familles d'antibiotiques : β -lactamines, macrolides, cyclines, sulfamides, glycopeptides ^[35]. On considère alors ces mycobactéries comme des bactéries à haut niveau de résistance naturelle ^[31]. Ce niveau de résistance est dû à la faible perméabilité de la paroi mycobactérienne du fait de sa structure, très dense et en particulier très riche en acide mycolique ^[35]. La constitution particulière de la paroi n'est pas la seule raison, les mycobactéries produisent également des enzymes hydrolysant les antibiotiques telles que des bêta-lactamases de classe A à activité "pénicillinases" ou encore des aminoglycosyl acétyltransférases qui modifient les aminosides ^[35].

6.3.2. Acquises

Les résistances acquises sont toujours liées à des mutations génétiques sans transfert de plasmides ou de transposons ^[35]. Bien que cette résistance ne soit pas transférable à d'autres bactéries elle est transmise nécessairement à la descendance de la bactérie (transmission verticale) ^[31]. La pression antibiotique sélectionne les mutants résistants, entraînant l'émergence et la multiplication des souches résistantes voire multirésistantes lors de l'acquisition de nouveaux gènes de résistance ^[35].

Ces mutations peuvent être de deux types ^[35] :

- Mutation dans les gènes de structure de la cible de l'antibiotique : diminution de l'affinité de la cible pour l'antibiotique
- Mutation dans le gène codant une enzyme dite activatrice : l'antibiotique devient alors inactif

6.3.2.1. Primaire

On parle de résistance primaire lorsque la résistance est présente chez une personne qui n'a jamais reçu de traitement antituberculeux ou pour une durée inférieure à 1 mois ^[31].

6.3.2.2. Secondaire

On parle de résistance secondaire ou acquise lorsque celle-ci apparaît chez un patient déjà traité par un antituberculeux pour une durée d'un mois ou plus ^[31]. Dans ce cas, cela est le fruit de la sélection des mutants lors du premier traitement, le plus souvent dû à un arrêt de traitement précoce, un traitement mal conduit ou toute autre raison citée précédemment.

La pression de sélection des antibiotiques est la raison pour laquelle un traitement antituberculeux repose sur de multiples règles et nécessite une prise en charge particulière du patient permettant d'aboutir à un traitement efficace de la tuberculose.

PARTIE 2 : PRISE EN CHARGE DU PATIENT

1. Prévention

1.1. Centres de Lutte Antituberculeuse

Les CLAT pour Centre de Lutte Antituberculeuse sont des centres spécialisés dans la lutte contre la tuberculose. Il en existe sur tout le territoire (au moins un par département), ils réalisent des actions de santé publique afin de maîtriser l'endémie tuberculeuse en France telles que ^[36] :

- Des consultations médicales avec suivi des patients et délivrance des médicaments, en particulier pour les populations précaires (absence de couverture sociale, personnes sans domicile fixe...)
- Le dépistage et les enquêtes des cas-contacts, réalisation d'actions ciblées de dépistage et l'élaboration de stratégies de dépistage
- Actions de prévention primaire en particulier pour les groupes à risque reposant sur l'information, la communication et la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG
- Participation à la formation des professionnels de santé
- Développement des partenariats et participation à un réseau départemental de lutte contre la tuberculose
- Participation à l'évaluation et à la surveillance épidémiologique

1.2. Vaccin BCG

Le vaccin BCG pour Bacille de Calmette et Guérin constitue la prévention primaire. Depuis le décret n°2007-1111 du 17 juillet 2007 (modifié par le décret n°2019-149 du 27 février 2019), l'obligation vaccinale est suspendue ^[37].

Son indication thérapeutique est "l'immunisation active contre la tuberculose" ^[38]. Cependant, selon une étude d'Isabelle Larivière sur les cas de tuberculose dans le service de maladies infectieuses au CHU de Lille de 2007 à 2010, sur 43 patients seulement 12 statuts vaccinaux étaient connus. Parmi ces 12, 11 patients étaient vaccinés par le BCG soit 91% ^[39]. Cette étude démontre une immunisation insuffisante à la contraction de la maladie. La réévaluation du service médical rendu par la commission de transparence en 2011 indique la **prévention d'une infection grave** qui peut mettre en jeu le pronostic vital ^[38].

Le vaccin BCG n'est donc plus obligatoire, pour autant il protège efficacement les jeunes enfants des formes graves de la maladie ^[40]. C'est la raison pour laquelle il reste recommandé dès l'âge d'un mois et jusqu'à 15 ans dans certaines situations particulières ^[41] :

- Enfant né dans un pays où la tuberculose est endémique (taux > 10/100 000 habitants)
- Enfant dont au moins un des parents est originaire de l'un de ces pays
- Enfant devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays
- Cas de tuberculose récente (< 5 ans) dans la famille

- Enfant habitant en Guyane, à Mayotte ou en Île de France (avec présence d'au moins un facteur de risque mentionné précédemment)
- Toute situation jugée à risque par le médecin : conditions de logement précaire, contact régulier avec adultes originaires de pays endémiques...

Selon les recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), la vaccination par le BCG doit idéalement avoir lieu au cours du 2^e mois de vie du nourrisson, cette vaccination résulte en l'injection d'une dose unique et peut être coadministrée avec tous les vaccins du nourrisson et de l'enfant ^[42]. Dans le cas d'un enfant résidant en Guyane et à Mayotte ou lorsqu'un membre de l'entourage familial du nouveau-né présente une tuberculose de moins de 5 ans, on recommande une vaccination néonatale avant la sortie de la maternité ^[42]. La vaccination par le BCG ne nécessite pas de rappel et le rattrapage vaccinal peut avoir lieu jusqu'à l'âge de 15 ans ^[41].

1.3. Dépistage

En France, il n'existe pas de stratégie de dépistage généralisé de la tuberculose ^[40]. Le dépistage a le plus souvent lieu lors d'une enquête autour d'un cas ^[8]. Le dépistage des cas-contacts repose sur différentes étapes :

- Etape 1 : Entretien avec le cas index le plus rapidement possible

Les CLAT réalisent l'entretien avec le patient le plus rapidement possible afin d'identifier les sujets-contacts dans le délai le plus court possible ^[43].

- Etape 2 : Evaluation du risque de transmission chez les sujets contacts

Ce risque s'évalue en fonction de 3 critères : la contagiosité du cas index (BAAR+, cavernes à la radio thoracique, toux...), les facteurs d'expositions du cas contact (intensité d'exposition et durée d'exposition) au cas index et les facteurs de vulnérabilité à la tuberculose des personnes exposées (degré d'immunodépression) ^[43].

- Etape 3 : Etablir la liste des sujets contacts à dépister

Le dépistage sera priorisé, les contacts à "risque élevé" constituent la priorité. Les contacts à "risque intermédiaire" ne seront dépistés qu'en fonction des résultats du dépistage du premier cercle ^[43].

- Etape 4 : Dépistage des sujets contacts identifiés

Le dépistage comprend une radiographie thoracique, réalisée sans délai à la recherche d'une TM, une consultation médicale et un test immunologique (IDR ou IGRA) au moins 8 semaines après le dernier contact ^[43]. Le délai de 8 semaines est nécessaire pour une conversion immunologique en cas d'infection ^[43].

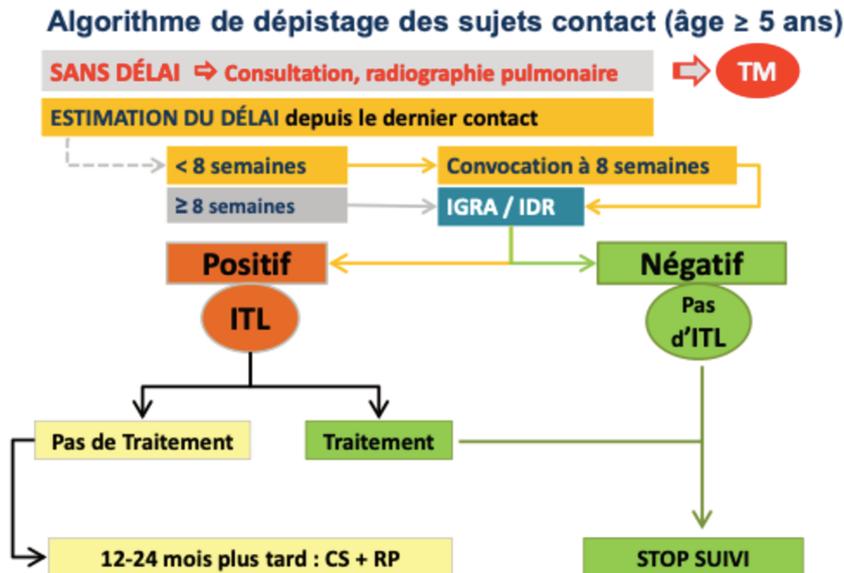


Figure 8. Algorithme de dépistage chez un sujet contact d'âge > 5ans ^[43].

Chez les enfants de moins de 5 ans, le risque de passage en TM est très important ^[19]. Le bilan doit alors être réalisé le plus rapidement possible, idéalement dans un délai de deux semaines suivant le diagnostic d'un cas index ^[44] celui-ci comporte :

- Un examen clinique,
- Une radiographie de thorax de face complétée si nécessaire d'une radiographie de thorax de profil, toute radiographie anormale doit faire évoquer une TM quel que soit le résultat de l'IDR ^[43].
- Une IDR

Le dépistage se réalise également par le test IGRA chez ^[44] :

- Les jeunes de moins de 15 ans issus de zone de forte incidence
- Les personnes immunodéprimées ou en prévention d'une immunodépression en raison du risque de réactivation (personnes porteuses du VIH, bilan pré-thérapeutique avant l'initiation d'un traitement par anti-TNFα/biothérapie/corticothérapie/radiothérapie ou chimiothérapie, personnes sous immunosuppresseurs à la suite d'une greffe...)

1.4. Isolement air

Dans l'enceinte de l'hôpital, les patients présentant une tuberculose maladie ou suspectée sont séparés des autres patients ^[45].

Dès qu'une tuberculose pulmonaire est suspectée, le patient est mis en " isolement AIR" ^[46]. Cela permet des précautions complémentaires, ajoutées aux précautions standards telles que ^[47] :

- Le placement en chambre individuelle : porte fermée, idéalement en pression négative avec une ventilation suffisante.
- Le port du masque FFP2 pour le soignant et chirurgical pour le patient.

Ces mesures complémentaires sont détaillées dans les annexes 1 et 2.

On recommande un maintien de cet isolement "AIR" pour une durée minimale de 3 semaines à la suite du début du traitement. La levée de cet isolement ne se fera qu'après une décision médicale au cas par cas, lorsque le patient n'est plus bacillifère ^[46].

1.5. Déclaration Obligatoire et fiche d'issue de traitement

La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire (DO) depuis 1964 ^[48]. La notion de maladie à déclaration obligatoire est définie par l'article L 3113-1 du code de la santé publique. La déclaration obligatoire permet un meilleur suivi des cas de tuberculose en France et permet de définir les critères de risques, les investigations autour d'un cas et les actions à mettre en œuvre par les CLAT ^[48]. La déclaration est obligatoire en cas de tuberculose maladie probable ou confirmée ayant nécessité la mise en place d'un traitement antituberculeux chez les plus de 15 ans et en cas d'ITL et/ou de TM chez les moins de 15ans ^[48]. Tout médecin ou biologiste revêt une obligation légale de déclarer les cas de tuberculose qu'il diagnostique ^[48].

La déclaration obligatoire recouvre deux procédures :

- **Le signalement** : doit être fait aux médecins inspecteurs de santé publique (MISP) qui le transmettront ensuite aux agences régionales de santé (ARS) pour l'enquête autour du cas ^[49]. Ce signalement comprend l'adresse et l'identité du patient. Il doit être fait le plus vite possible avant la notification et ne comporte pas de formulaire spécifique ^[48].
- **La notification** : celle-ci se réalise à partir de la fiche de DO (annexe 3). Elle permet le recueil des informations nécessaires et un suivi départemental pour les services du CLAT. Par la suite, les fiches de déclaration obligatoire seront transmises de manière anonymisée à santé publique France ^[49].

Dans le cas particulier de la tuberculose, une fiche d'issue de traitement est également à renvoyer à l'ARS dans les 12 mois suivant le début du traitement ^[50]. Cela permet d'identifier les cas qui ont achevé leur traitement et sont considérés comme guéris et les cas dont le traitement est inachevé et donc qui restent potentiellement contagieux. Cette fiche d'issue de traitement est à remplir sur le formulaire Cerfa N°13351*03.

2. Recommandations thérapeutique actuelles

2.1. Traitement de l'infection tuberculeuse latente

L'infection tuberculeuse latente constitue le réservoir des cas de tuberculose maladie dans les pays à faible endémie tuberculeuse comme la France ^[51]. La prise en charge des ITL constitue une des mesures prioritaires pour la stratégie d'élimination de la tuberculose ^[51].

L'objectif du traitement est d'éliminer les bacilles survivant dans l'organisme ^[27]. Toutes les tuberculoses latentes ne sont pas traitées, seules celles répondant aux critères suivants le seront ^[27] :

- Enfants de moins de 15 ans
- Personnes immunodéprimées ou à risque de le devenir

- Adultes ayant été récemment en contact avec un patient bacillifère ou ayant eu un test immunologique positif (IDR et/ou test IGRA)
- Patients porteurs de séquelles de tuberculose, n'ayant jamais reçu de traitement antituberculeux et susceptibles d'être immunodéprimés.

Le choix du traitement dépend de la sensibilité de la souche chez le cas index, du risque d'interaction médicamenteuse et de l'adhésion prévisible au traitement ^[51]. L'OMS recommande pour les pays à faible prévalence ^[52] :

- 6 à 9 mois d'isoniazide seul,
- 3 à 4 mois de rifampicine seule,
- 3 à 4 mois d'association isoniazide et rifampicine ou 3 mois d'isoniazide et rifapentine (non disponible en France).

En France, le haut conseil de santé publique (HCSP) recommande en première intention (lorsque la souche est présumée sensible) une association isoniazide et rifampicine pendant 3 mois ^[51]. Il est également possible de traiter par une monothérapie : isoniazide 6 mois ou rifampicine 4 mois après vérification de la sensibilité de la souche ^[51]. En cas de contact avec une tuberculose à bacille résistant à l'isoniazide, le schéma de première intention est un traitement par rifampicine seule pendant 4 mois ^[51]. En cas de contact avec un bacille multirésistant alors le traitement de l'ITL relève de l'avis d'un comité d'expert en particulier animé par le CNR-MyRMA avec un suivi au-delà de deux ans ^[51].

2.2. Traitement de la tuberculose maladie

2.2.1. Principes

Dans le cadre d'une tuberculose pulmonaire, le patient présente deux populations bacillaires ^[53] :

- Localisée dans les cavernes à multiplication rapide qui nécessite une phase d'attaque par une polychimiothérapie simultanée : bacilles extracellulaires.
- Localisée dans les foyers caséeux et les granulomes ce qui les rend moins accessibles aux antibiotiques : bacilles intracellulaires. Cette population nécessite une phase de consolidation prolongée sur plusieurs mois.

Du fait de ces deux populations bacillaires, le traitement d'une TM repose toujours sur une **association** d'antibiotiques antituberculeux et doit se prolonger sur une **période longue**.

En pratique, le traitement standardisé des TM repose donc sur ^[54] :

- **Une phase d'attaque** : tri ou quadrithérapie (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide +/- éthambutol) pour une durée de 2 mois dont le but est d'éradiquer les bacilles extracellulaires (présents dans les cavernes), mais aussi de supprimer la contagiosité et prévenir l'apparition de bacilles résistants.
- **Une phase d'entretien** comprenant une bithérapie (isoniazide et rifampicine) pour une durée supplémentaire de 4 mois dont le but est de stériliser les foyers intracellulaires et prévenir les rechutes.

Médicaments	Posologie quotidienne (maximum)
Isoniazide (INH)	A : 4-5 mg/kg (300 mg)
PO ou IV	E : 10-15 mg/kg (300 mg)
Rifampicine (RMP)	A : 10 mg/kg (600 mg)
PO ou IV	E : 10-20 mg/kg (600 mg)
Ethambutol (EMB)	A : 15-20 mg/kg (1600 mg)
PO ou IV	E : 15-20 mg/kg (1000 mg)
Pyrazinamide (PZA)	A : 20-25 mg/kg (2000 mg)
PO ou IV	E : 15-30 mg/kg (2000 mg)

PO : per os ; IV : intraveineux

¹ les posologies adultes commencent à partir de l'âge des 15 ans. Les enfants de poids supérieur à 40 kg sont considérés en posologie adulte.

Figure 9. Posologies des antituberculeux dans le traitement standard chez l'adulte (A) et l'enfant (E) ^[31].

Le traitement repose sur une administration quotidienne en prise unique le matin à jeun (absorption maximale) ^[54].

2.2.2. Adaptation thérapeutique en cas tuberculose résistante

Une résistance doit être évoquée en cas de non réponse au traitement, en cas de rechute ou de récurrence ou en présence de facteurs de risque. Dans ce cas, il convient de retracer l'historique thérapeutique du patient et de réaliser des tests de détection des mutations de résistance ^[31].

Lors de la mise en évidence d'une tuberculose résistante, un traitement sur mesure est requis ^[54]. L'OMS a défini une ligne directrice unifiée pour le traitement de la tuberculose pharmacorésistante, incluant des schémas thérapeutiques pour la tuberculose sensible à la rifampicine et résistante à l'isoniazide et des schémas thérapeutiques courts ou longs pour la tuberculose multirésistante, résistante à la rifampicine ^[55].

Groupes et étapes	Médicaments	
Groupe A : Inclure les trois médicaments	Lévofloxacine OU moxifloxacine	Lfx Mfx
	Bédaquiline ^{b,c}	Bdq
	Linézolide ^d	Lzd
Groupe B : Ajouter un médicament ou les deux	Clofazimine	Cfz
	Cyclosérine OU térizidone	Cs Trd
Groupe C : Ajouter pour compléter le schéma et quand les médicaments des groupes A et B ne peuvent pas être utilisés	Éthambutol	E
	Délamanide ^{e,e}	Dlm
	Pyrazinamide ^f	Z
	Imipénème-cilastatine OU méro-pénème ^g	Imp-Cln Mpm
	Amikacine (OU streptomycine) ^h	Am (S)
	Éthionamide OU prothionamide ⁱ	Eto Pto
	Acide para-aminosalicylique ⁱ	PAS

Figure 10. Groupe de médicaments recommandés pour les schémas plus longs de tuberculose multirésistante ^[55].

Les risques d'évènements indésirables graves et d'interactions médicamenteuses augmentent avec le nombre de médicaments utilisés. Ainsi, le principe de balance bénéfique/risque s'applique, par l'utilisation d'un minimum de médicaments pour obtenir un niveau satisfaisant de guérison sans rechute ^[55].

Les **schémas personnalisés** restent à privilégier car ils permettent d'éviter d'administrer aux patients des médicaments auxquels leur souche est résistante et d'avoir le traitement le plus adapté ^[56]. Dans le cas des tuberculoses multirésistantes, un avis d'expert peut être nécessaire.

Si le cas index est connu, le patient doit être traité avec le même traitement, jusqu'au retour de la culture de sa propre souche ^[57].

Dans l'idéal, au moins 3 des antituberculeux doivent ne jamais avoir été administrés au patient. Le traitement dure en moyenne 2 ans, avec une phase d'attaque prolongée d'une durée d'environ 6 mois ^[54], la phase d'entretien quant à elle dure jusqu'à 18 mois après négativation des cultures ^[31]. Si la sensibilité à certains antituberculeux n'est pas connue ou en cas de doute sur l'efficacité, le traitement peut inclure plus de 5 médicaments ^[45].

Un antituberculeux est considéré comme "probablement efficace" selon 5 critères ^[45] :

- Non utilisé précédemment chez le patient lors d'un traitement qui a échoué
- L'antibiogramme considère la souche comme sensible à cet antituberculeux
- Pas de résistance connue à des médicaments présentant une résistance croisée élevée
- Le patient n'a pas de contact étroit connu avec un patient présentant des bacilles résistants à cet antituberculeux
- En l'absence d'antibiogramme ou s'il n'est pas considéré comme fiable, une étude de prévalence de la résistance doit démontrer que celle-ci est rare chez les patients avec thérapeutique similaire.

2.2.3. Adaptations thérapeutiques en cas de terrain particulier

Le traitement de la tuberculose maladie doit être adapté aux terrains particuliers que sont : l'intolérance à un/plusieurs antituberculeux, l'insuffisance hépatique ou rénale, la pédiatrie, les femmes en âge de procréer et/ou enceintes et l'immunodépression. Ces cas particuliers sont détaillés ci-dessous.

a) Intolérance à un antituberculeux de première ligne ^[54]

Tableau III. Actions mises en œuvre et stratégie thérapeutiques adaptée en cas d'intolérance à un antituberculeux de première ligne.

Intolérance	Actions mises en œuvre	Stratégie thérapeutique adaptée
PZA	Arrêt du pyrazinamide	INH + RMP + EMB 3 mois INH + RMP 6 mois
RMP	Substitution par rifabutine	INH + Rifabutine + PZA +/- EMB 2 mois INH + Rifabutine 4 mois
	Arrêt de la rifampicine	Prolongation du traitement pour une durée totale de 18 mois
EMB	Substitution par la streptomycine	INH + RMP + PZA + Streptomycine 2 mois
		INH + RMP 4 mois

Une autre solution possible consiste en une désensibilisation au Rifater® (association de rifampicine, isoniazide et pyrazinamide) sur le principe des inductions de tolérance. Cette désensibilisation peut se faire sur la journée avec une hospitalisation de jour. De cette manière, le patient pourra bénéficier d'un traitement optimal ^[58].

b) Insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique, le pyrazinamide est contre-indiqué ^{[53],[54]}. Le traitement est alors le même qu'en cas d'intolérance à cet antituberculeux, c'est à dire une trithérapie isoniazide/rifampicine/éthambutol pour une durée de 3 mois suivie par une bithérapie isoniazide/rifampicine pour 6 mois ^[54].

c) Insuffisance rénale

Lors d'une insuffisance rénale, la posologie des antituberculeux doit être adaptée selon la clairance à la créatinine ^[59] :

- Clairance de la créatinine > 30 ml/min : traitement antituberculeux standard (INH+RMP+PZA+EMB 4 mois puis INH+RMP 2mois) avec utilisation de la fourchette basse de posologie de l'éthambutol (15mg/kg) ^{[59], [60]}.
- Clairance de la créatinine < 30ml/min : réduction de la posologie de l'éthambutol à 7-10mg/kg, du pyrazinamide à 15mg/kg et de l'isoniazide à 3mg/kg ^{[59], [60]}. Une autre adaptation thérapeutique consiste en INH+RMP+PZA 3 mois puis INH+RMP 2 mois ^{[53],[54]}.

d) Enfant

Il existe une inadéquation de correspondance adulte-enfant concernant la posologie des antituberculeux selon le poids corporel, qui engendre un risque de sous-exposition, de résistance bactérienne et d'inefficacité des traitements dans la population pédiatrique ^[61].

La posologie doit être adaptée au cas par cas, en tenant compte des facteurs pharmacocinétiques propres de l'enfant à traiter (statut nutritionnel, maturité enzymatique, âge...) ^[61].

L'ethambutol n'est pas recommandé avant l'âge de 3 ans et peut être retiré de la phase d'attaque lors des situations à faible risque de résistance à l'isoniazide ^{[62], [59]}.

Il peut être compliqué d'obtenir un prélèvement suffisant chez l'enfant, dans ce cas, l'enfant doit être traité de façon empirique en se basant sur l'antibiogramme du cas index ^[45].

e) Femme en âge de procréer - grossesse – allaitement

Le pyrazinamide est génotoxique ^[63]. C'est la raison pour laquelle les femmes en âge de procréer doivent réaliser un test de grossesse avant de débiter le traitement ^[45] puis utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement ^[63]. Du fait de l'effet inducteur enzymatique puissant de la rifampicine la contraception oestroprogestative peut s'avérer inefficace. Une femme en âge de procréer doit donc utiliser une contraception mécanique pendant la durée de son traitement antituberculeux et jusqu'à un mois après l'arrêt de celui-ci ^{[63], [64]}.

Lorsqu'une femme enceinte présente une tuberculose maladie, la santé maternelle prime toujours sur celle du fœtus. Le traitement est donc le même que chez les femmes non enceintes, sauf dans le cas particulier des tuberculoses multirésistantes, où les aminosides (amikacine, kanamycine et streptomycine) sont contre-indiqués ^{[65], [53]}. Si un traitement injectable est nécessaire, la capréomycine sera utilisée ^[45].

En parallèle, une supplémentation en vitamine B6 à la posologie de 50mg/j est recommandée en cas de traitement par isoniazide. Une supplémentation en vitamine K1 est également recommandée afin d'éviter les hémorragies du post-partum en cas de traitement comprenant de la rifampicine en fin de grossesse ^{[64], [59], [66]}.

Un résumé des informations disponibles concernant l'utilisation des antituberculeux de première ligne chez la femme enceinte ou allaitante est présenté dans le tableau IV. Ces informations sont issues du centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) ^[66].

Tableau IV. Utilisation des antituberculeux de première ligne chez la femme enceinte ou allaitante [66].

Molécule	Femme Enceinte		Femme Allaitante	
	Informations sur l'utilisation pendant la grossesse	Mesures complémentaires nécessaires	Utilisation possible	Quantité perçue lors de l'allaitement
Isoniazide	Utilisation possible quel que soit le terme de la grossesse	Administration de vitamine B6 à 50mg/j	Oui	1% de la dose pédiatrique
Rifampicine		Vitamine K1 : 10mg/j les 15 derniers jours de grossesse et 1mg dès la naissance pour le nouveau-né	Oui	2,2 à 7,3% de la dose pédiatrique
Pyrazinamide ¹			Incertaine	
Ethambutol ²			Incertaine	1 à 5% de la dose pédiatrique

¹ : Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au pyrazinamide sont très peu nombreuses, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour. Pour l'allaitement il n'y a pas de données pertinentes sur le passage dans le lait ainsi, la décision d'allaiter doit être prise au cas par cas, notamment en raison du risque d'effets indésirables hépatiques pour l'enfant.

² : Aucun évènement particulier n'a été signalé à ce jour chez les enfants allaités. Pour autant, l'usage direct de l'éthambutol chez les enfants peut entraîner des effets indésirables ophtalmologiques. La décision d'allaiter doit être prise au cas par cas.

Les femmes allaitantes doivent recevoir de la pyridoxine (vitamine B6) à la posologie de 10mg/j pendant toute la durée du traitement par isoniazide. Les nourrissons devront également recevoir de la vitamine B6 à la posologie de 5 mg/j [45].

f) Immunodépression : anti-TNF alpha / VIH / corticothérapie au long cours

Le schéma thérapeutique est le même chez l'immunodéprimé que chez l'immunocompétent [54].

Chez un sujet séropositif au VIH (VIH+), le traitement antituberculeux doit être débuté sans délai [54]. Il peut être nécessaire d'ajuster le traitement antirétroviral pour prendre en compte les possibles interactions médicamenteuses. La rifampicine du fait de son caractère inducteur enzymatique réduit la biodisponibilité de tous les inhibiteurs de protéase et de tous les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Son association aux antirétroviraux relève d'une contre-indication [67]. En revanche, la rifabutine possède un effet inducteur enzymatique beaucoup moins puissant et peut être utilisée préférentiellement pour traiter ces patients, tout en augmentant temporairement la posologie du traitement antirétroviral [67].

Une réaction paradoxale peut survenir dès la deuxième semaine et jusqu'à deux mois après le début du traitement antituberculeux, on parlera alors d'*immune reconstitution inflammatory syndrome* (IRIS) [67]. Cette réaction se manifeste par la reprise du syndrome fébrile avec hypertrophie ganglionnaire voire une fistulation. Des formes sévères d'IRIS sont possibles, les traitements antituberculeux et antirétroviral devront ainsi être supplémentés par une corticothérapie (20 à 60mg/j). Cet IRIS peut faire penser à une réactivation de la tuberculose, un examen approfondi doit être réalisé afin de faire le diagnostic différentiel [53].

Chez les patients présentant une corticothérapie au long cours, il sera nécessaire d'augmenter les doses de corticoïdes, du fait de l'induction enzymatique puissante de la rifampicine [59].

Chez les patients traités par anti-TNF α , on recommande d'arrêter l'anti-TNF α si possible après avis du médecin référent ^[59]. Il n'est pas recommandé de reprendre l'anti-TNF α avant la fin du traitement antituberculeux ^[68], il ne pourra être repris que dans un délai supérieur à 2 mois de traitement antituberculeux, en cas de normalisation complète de l'état tuberculeux. Si le traitement anti-TNF α est repris, le traitement antituberculeux devra être prolongé ^[68].

Chez ces patients traités par anti-TNF α on peut également observer un syndrome d'IRIS ^[69].

3. Bilan pré-thérapeutique

3.1. Type de tuberculose

Les prélèvements multiples et répétés pour mettre en évidence le Bacille de Koch et sa mise en culture comme décrit ci-dessus permettent de diagnostiquer la tuberculose maladie ainsi que son type (sensible, résistante ou multirésistante) grâce à l'antibiogramme. Cette détermination est un préalable requis à la mise en route du traitement curatif ^[54].

3.2. Antécédents personnels et bilan clinique du patient

Avant de débiter un traitement antituberculeux, il convient de réaliser un interrogatoire à la recherche de pathologies associées, d'autres prises médicamenteuses concomitantes ^{[53],[54]}. Lors de cet interrogatoire le médecin se renseignera également sur les antécédents de tuberculose et sur le contexte épidémiologique afin d'évaluer la possibilité de multirésistance ^[70].

Il conviendra également de peser le patient afin de connaître son poids pour l'adaptation posologique ^{[53], [54]}.

A la suite de cet interrogatoire, le médecin pourra prescrire au patient le bilan pré-thérapeutique : Radiographie thoracique, bilan biologique, bilan ophtalmologique et ECG si nécessaire ^{[54], [64]}.

3.3. Radiographie pré-thérapeutique

La radiographie pré-thérapeutique sert de base pour le bilan des séquelles fibreuses ^[71].

Elle pourra ensuite être comparée à la radiographie de fin de traitement, afin d'évaluer les séquelles de l'arbre bronchique et les risques de complications futures ^[72].

3.4. Bilan biologique

Le bilan biologique comprend une numération de formule sanguine (NFS) avec détermination de la vitesse de sédimentation ^[54], un bilan hépatique et rénal ainsi que des sérologies virales ^[54].

La prise de sang contrôle également la fonction hépatique (dosage des transaminases, de la phosphatase alcaline et de la bilirubine) et la fonction rénale (uricémie, créatinine) ^{[53], [54], [64]}. Cela

permet les adaptations de traitement en cas d'insuffisance rénale ou hépatique et la prévision des possibles effets indésirables ^[53].

Le bilan biologique comportera enfin une sérologie virale à la recherche du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'hépatite B (VHB) ou C (VHC) ^[54].

Chez la femme, un dosage de la β -HCG est réalisé et permet l'adaptation du traitement si nécessaire ^{[45], [54]}.

3.5. Examen ophtalmologique

Selon les RCP de l'éthambutol, sa prescription nécessite un examen ophtalmologique avant l'instauration du traitement puis entre le 15 et 21ème jour de traitement, un troisième à deux mois puis par la suite tous les deux mois en cas de traitement prolongé par Ethambutol ^{[54], [64]}. L'examen ophtalmologique consiste en la réalisation d'un fond d'œil et en l'analyse du champ visuel et de la vision des couleurs ^{[54], [64]}. Il est primordial du fait du risque de névrite optique rétrobulbaire lié au traitement par Ethambutol ^[74].

3.6. ECG : Bédaquiline et Délamanide

Le traitement par bédaquiline est susceptible d'allonger l'intervalle QT, se traduisant par un surrisque de torsades de pointes ^[64]. Il conviendra de réaliser un électrocardiogramme (ECG) avant de débiter le traitement par ce dernier. On dosera aussi le taux d'électrolytes sériques tel que potassium, calcium et magnésium afin de corriger les troubles potentiels ^[64].

Avant l'instauration de traitement par délamanide, il est recommandé de pratiquer un électrocardiogramme (ECG) afin de mesurer le QT ^[64]:

- Si l'intervalle QT est supérieur à 500 ms avant le traitement, le traitement par délamanide ne doit pas être instauré.
- Si l'intervalle QT est compris entre 450 et 500 ms chez l'homme ou entre 470 et 500 ms chez la femme, une surveillance accrue par des ECG réguliers sera nécessaire.

Il conviendra également de pratiquer un contrôle des électrolytes : potassium notamment afin de corriger toute anomalie ^[64].

4. Antituberculeux

4.1. Antituberculeux de première ligne

4.1.1. Isoniazide (INH)

L'isoniazide fait partie de l'arsenal thérapeutique de première intention dans le traitement de la tuberculose sensible. La spécialité commercialisée en France est le Rimifon®. On le retrouve également dans les spécialités Rifinah® (associé à la rifampicine) ou Rifater® (associé à la rifampicine).

et au pyrazinamide)^[64]. Rimifon® est disponible sous 3 formes : comprimés à 50 ou 150 mg ou solution injectable à 500mg/5mL (uniquement en pharmacie d'usage intérieur (PUI))^[64].

L'isoniazide est un antituberculeux **bactéricide** qui inhibe la synthèse de la paroi bactérienne par inhibition de la synthèse de la protéine InhA codée par le gène InhA. La protéine InhA joue un rôle dans la synthèse des acides mycoliques (spécifique de la paroi des mycobactéries)^{[64],[74],[75]}. L'oxydation de l'isoniazide par l'enzyme catalase-peroxydase codée par le gène katG entraîne la formation d'un métabolite actif qui conduit à la mort cellulaire de *mycobacterium tuberculosis*. Son activité bactéricide est active sur les BK **intra et extra-cellulaires**^{[64],[75]}.

Du fait de son mécanisme d'action, il peut exister deux types de résistance à l'isoniazide, liées à des mutations de *M. tuberculosis*^[75] :

- Mutations du gène KatG, empêchant la transformation de l'isoniazide en métabolite actif (haut niveau de résistance)
- Mutations du gène InhA, empêchant l'inhibition de la synthèse des acides mycoliques par l'isoniazide (bas niveau de résistance).

En France, on estime à 4% le taux de résistance primaire à l'isoniazide^[75].

L'isoniazide est utilisé à une posologie de 4-5mg/kg/j chez l'adulte et à la dose de 10-15 mg/kg/j chez l'enfant. La dose maximale journalière d'isoniazide est fixée à 300 mg. La prise d'isoniazide se fait en une prise unique journalière, le matin à jeun et il convient de respecter un délai de 30min avant la prise alimentaire^{[45],[64]}. La demi-vie de l'isoniazide peut varier de 1 à 6h selon le patient^[64]. On parle d'acétyleurs lents et d'acétyleurs rapides pour lesquels la posologie varie. La vitesse d'acétylation permet de déterminer la plus petite dose active : 3 mg/kg/j pour les acétyleurs lents contre 6 mg/kg/j pour les acétyleurs rapides^[64].

Il est contre-indiqué chez l'insuffisant hépatique sévère, du fait de sa pharmacocinétique, avec un métabolisme principalement hépatique et une faible partie est transformée en hydrazine. Cette hydrazine serait responsable de l'hépatotoxicité^[64]. L'adaptation posologique selon le statut acétyleurs lent ou rapide permet de limiter l'hépatotoxicité^[64]. Les effets hépatotoxiques sont d'autant plus importants en cas d'association au pyrazinamide et à la rifampicine (phase d'attaque de la stratégie thérapeutique antituberculeuse)^[75].

L'isoniazide peut être responsable de neuropathies périphériques qui sont dues à un déficit en vitamine B6^[64]. Cet effet indésirable peut être prévenu par l'administration prophylactique de pyridoxine^[45].

L'isoniazide peut entraîner dans certains cas une anorexie ainsi que des nausées, vomissements et douleurs épigastriques^[64] rendant l'alimentation compliquée pour le patient atteint de tuberculose.

L'isoniazide est un antituberculeux de première ligne mais on le retrouve également dans le traitement de certaines tuberculoses multirésistantes. Il est alors prescrit à haute dose, à une posologie de 16 à 20mg/kg/j^[73]. Dans ce cas, l'INH est fortement hépatotoxique et peut entraîner des convulsions en cas de surdosage chez les sujets acétyleurs lents ou prédisposés^[73].

4.1.2. Rifampicine (RMP)

La rifampicine fait également partie de l'arsenal thérapeutique de première intention dans la tuberculose pulmonaire. On la retrouve dans la phase d'attaque mais également en phase d'entretien [48].

Les spécialités commercialisées en France sont la Rifadine® et le Rimactan®. On retrouve également la rifampicine en association avec l'isoniazide (Rifinah®) ou avec l'isoniazide et le pyrazinamide (Rifater®). La Rifampicine est disponible sous forme de gélules à un dosage de 300 mg (Rifadine®, Rimactan®), sous forme de suspension buvable dosé à 2% (Rifadine®) ou sous forme de poudre pour perfusion IV à 600mg/flacon (Rifadine®) [64].

La rifampicine est un antibiotique de la famille des rifamycines [64]. Elle agit par la formation d'un complexe stable avec l'ARN polymérase des bactéries grâce à une liaison covalente à la sous-unité β . La liaison inhibe l'initiation de la transcription de l'ADN bactérien et la formation de l'ensemble des ARN (messagers, de transferts et ribosomiaux). Par cette inhibition, RMP exerce un **effet bactéricide sur les BK intra et extra-cellulaires** [64],[74],[75].

Il existe très peu de résistances primaires à la rifampicine en France (0,25%). Les résistances surviennent de façon aléatoire à un taux de 10^{-7} et sont dues à une mutation du gène *rpoB* qui code pour la sous-unité β de l'ARN polymérase. La recherche constante de mutation du gène *rpoB* et l'utilisation systématique en association permet d'éviter la sélection des mutants résistants [75].

La posologie de la rifampicine est de 8 à 12 mg/kg/j chez l'adulte. Chez l'enfant, la posologie est de 10 à 20 mg/kg/j sans dépasser la dose maximale de 600mg/j. La prise simultanée d'aliments diminue l'absorption de la rifampicine, c'est pourquoi il est recommandé de la prendre de préférence à jeun, 30 minutes avant un repas [45],[64].

La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique (notamment sur les CYP 1A2, 3A4, 2C9, 2C19) avec de nombreuses interactions médicamenteuses [64] :

- Chez la femme en âge de procréer : adaptation de la contraception (contraception non hormonale ou contenant au minimum 50 microgrammes d'éthinylestradiol)
- Chez les patients sous fluconazole : respecter un intervalle de 12h entre la prise de Rifampicine et la prise de fluconazole
- Chez les patients VIH+ : la rifampicine diminue les concentrations des inhibiteurs de protéase (IP) non "boostés" et des inhibiteurs non nucléosidiques. Elle est contre-indiquée (CI) avec les inhibiteurs de protéase non boostés par le ritonavir.

L'induction enzymatique liée à la rifampicine augmente la formation des métabolites hépatotoxiques de l'ethambutol et du pyrazinamide. La rifampicine seule est bien tolérée sur le plan hépatique mais en association au pyrazinamide et/ou à l'isoniazide, il existe un risque accru de cytolysé hépatique justifiant une surveillance étroite de la fonction hépatique [64].

Des cas de réactions d'hypersensibilité systémiques sévères ont été rapportés, incluant des cas fatals, notamment lors de la prise de rifampicine à forte dose. Ces cas surviennent en particulier après un arrêt plus ou moins long du traitement. Par conséquent, la réintroduction doit être progressive et à faible posologie, jusqu'à atteindre la dose efficace [64]. La rifampicine possède l'effet indésirable particulier de colorer les liquides biologiques en une teinte orangée (urine, larmes, salive, sueur, sperme), le patient doit être prévenu de cet effet indésirable avant de débiter le traitement [64],[74].

La rifampicine peut entraîner des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées ^[64] allant dans certains cas jusqu'à une inappétence pour la nourriture en particulier les premiers jours ^[75].

4.1.3. Rifabutine

En raison de son profil inducteur enzymatique beaucoup moins puissant que la rifampicine, la rifabutine vient la remplacer en cas de co-infection VIH-Tuberculose, chez les patients traités par névirapine, indinavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir. La rifabutine est cependant contre indiquée avec le saquinavir ^[67].

La rifabutine est commercialisée en France sous le nom commercial d'Ansatipline® à un dosage de 150 mg. Il y a actuellement une mise à disposition de la spécialité Mycobutin destinée initialement au marché allemand du fait d'une rupture de stock d'Ansatipline® ^[76].

La rifabutine est un antibiotique de la famille des rifamycines comme la rifampicine. Elle possède également une activité sur les BAAR y compris en cas de tuberculose multirésistante. Son mécanisme d'action est similaire à celui de la rifampicine ^[64].

Il existe une résistance croisée rifampicine/rifabutine. Cette résistance bien qu'incomplète (1/3 des souches de *M. tuberculosis* résistantes à la rifampicine seraient sensibles à la rifabutine) exclue son utilisation dans le cas de tuberculose résistante à la rifampicine ^{[64],[73]}.

La posologie n'est pas fixe et peut aller de 450mg/j à 600 mg/j soit de 3 à 4 gélules par jour. L'administration se fait en une prise unique journalière, sans tenir compte de la prise alimentaire ^[64].

Dans le traitement de la tuberculose, la polythérapie sera prise le matin à jeun avec un délai d'au moins 30 minutes avant la prise ultérieure de nourriture pour convenir aux paramètres pharmacocinétiques des autres médicaments.

Une surveillance régulière de la numération plaquettaire, de l'hémogramme et de la fonction hépatique est nécessaire durant le traitement. Dans le cadre du patient VIH+, on surveillera également le taux de CD4 ^{[64],[67]}.

La rifabutine nécessite une réduction de posologie en cas d'insuffisance hépatique sévère ^[64].

4.1.4. Pyrazinamide (PZA)

Le Pyrazinamide est commercialisé en France sous la spécialité Pirilène® dosé à 500mg ou en association dans la spécialité Rifater® (associé avec l'isoniazide et la rifampicine) ^[64].

Le PZA est comme l'isoniazide un dérivé du nicotinamide ^[64]. Il a une action sur les **bacilles intracellulaires** (bacilles quiescents et bacilles du caséum). Le pyrazinamide nécessite un pH acide ainsi que la présence d'une pyrazinamidase (codée par le gène *pncA*) pour être actif. Ces deux éléments permettent sa transformation en acide pyrazinoïque qui agit en inhibant la synthèse des acides gras à chaînes courtes du BK ^{[64],[74],[75]}.

Le taux de résistance primaire est faible et il n'existe pas de résistance croisée avec d'autres antituberculeux. En revanche, il existe des mutations acquises liées à des mutations du gène *pncA*, en cas de monothérapie le risque de résistance acquise pourrait atteindre un taux de 10^{-3} ^[64]. C'est pourquoi il est toujours utilisé en association avec d'autres antituberculeux actifs.

La posologie est d'environ 30mg/kg/j soit 3 à 4 comprimés pour un adulte et de 35 mg/kg/j chez l'enfant ^{[45],[64]}. Il n'y a pas de mode d'administration spécifique, cependant, pour améliorer l'observance, le PZA sera pris le matin à jeun simultanément à la prise des autres antituberculeux.

Le PZA est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique et une adaptation posologique doit se faire en cas d'insuffisance rénale ^[64]. Le PZA est hépatotoxique, d'autant plus lors de son association avec l'isoniazide ou la Rifampicine ^[64].

Il présente une élimination urinaire qui entre en compétition avec l'acide urique. Cette compétition peut conduire à des cas d'hyperuricémie avec arthralgies et crise de goutte. Si l'uricémie > 110 mg/L alors cela nécessite une correction par un hypouricémiant (sauf inhibiteur de la xanthine oxydase tel qu'allopurinol qui augmentent les concentrations biologiques du pyrazinamide) et un arrêt du traitement ^[64]. Pour cette raison, le PZA doit être utilisé avec prudence chez des patients présentant des antécédents de crise de goutte. En pratique, le patient sera traité par un hypouricémiant en cas de crise de goutte symptomatique ^[64].

Le PZA entraîne fréquemment une perte d'appétit ainsi que des nausées pouvant aller jusqu'au vomissement ^[64].

Le PZA est tératogène. Une contraception efficace est recommandée pour toute la durée du traitement et jusqu'à 3 mois suivant sa prise chez l'homme, jusqu'à 6 mois chez la femme ^[64].

4.1.5. Ethambutol (EMB)

L'ethambutol est disponible en France sous les spécialités Dexambutol® (Comprimés dosés à 500 mg) et Myambutol®. Le myambutol® existe en comprimés au dosage de 400 mg ou en solution injectable à 1000mg/10mL qui n'est disponible qu'en PUI ^[64].

L'ethambutol inhibe la synthèse d'acide mycolique par inhibition d'une arabinosyl transférase (enzyme qui synthétise l'arabinogalactane, constituant de la paroi des mycobactéries). Il possède également une action anti-métabolite (bloque la synthèse d'ARN). Il est **bactériostatique**, actif sur les **BK intra et extra-cellulaires** ^{[64],[74], [75]}.

Les mutations sont liées à une mutation au niveau du gène embB qui code l'arabinosyl transferase. La résistance primaire de *M. tuberculosis* est rare (< 1%). L'ethambutol est toujours utilisé en association afin d'éviter l'émergence de résistance acquise ^[64].

La posologie classique est de 15 à 20mg/kg/j chez l'adulte et 15 à 25 mg/kg/j chez l'enfant. La prise se fera en une prise unique journalière le matin à jeun avec les autres antituberculeux ^{[45],[64]}.

La posologie de l'ethambutol doit être adaptée chez l'insuffisant rénal en fonction de la clairance à la créatinine : 15mg/kg/j en cas de clairance comprise entre 70 et 100 ml/min, 10 mg/kg/j si la clairance est inférieure à 70 ml/min. En cas d'hémodialyse : 5 mg/kg/j et 7mg/kg le jour de la dialyse ^[64].

Il existe un risque important de **névrite optique rétro-bulbaire** par chélation du zinc nécessaire à la synthèse des pigments photorécepteurs qui peut entraîner : dyschromatopsie, diminution de l'acuité visuelle, scotome central, décoloration papillaire, jusqu'à cécité définitive ^{[45],[64], [74]}. C'est la raison pour laquelle un suivi régulier de la fonction visuelle doit être réalisé. Ce risque de névrite optique est d'autant plus important en cas de surdosage, c'est pourquoi une adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale est primordiale ^[64].

4.2. Antituberculeux de deuxième intention

Un médicament antituberculeux de deuxième intention est un agent utilisé pour le traitement de la tuberculose pharmacorésistante ^[55].

Le groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG) de l'OMS recommande un schéma à trois médicaments du groupe A et au moins un médicament du groupe B ^[55] pour le traitement des tuberculoses multirésistantes. Dans le cas où la bédaquiline doit être arrêtée au bout de 6 mois, le schéma long comporterait alors encore au moins trois antituberculeux potentiellement efficaces. Si le traitement ne peut être composé uniquement de médicaments du groupe A ou B alors les médicaments du groupe C peuvent être utilisés ^[55].

4.2.1. Groupe A

Les médicaments du groupe A doivent tous être inclus idéalement, lors du traitement des tuberculoses multirésistantes ^[55].

Les médicaments du groupe A sont les suivants : Lévofloxacine (ou moxifloxacine), bédaquiline, linézolide. Leurs familles, cibles, posologies et effets indésirables éventuels sont synthétisés dans le tableau V.

Tableau V. Médicaments du groupe A pour les tuberculoses multirésistantes.

Famille	DCI	Recommandations [54]	Cible(s)	Posologie	Précaution d'emploi Effets indésirables	Références Annexes
Fluoro-quinolones	Lévofloxacine	Premier choix chez l'adulte	ADN bactérien (Topoisomérase II et IV)	Adultes (A) : 750 à 1000 mg/j Enfants (E) : 10 à 20 mg/kg/j	Tendinopathies Allongement de l'intervalle QT Photosensibilisation Abaissement du seuil épileptogène	[45], [64], [74], [75]
	Moxifloxacine	A privilégier chez l'enfant.		A : 400 mg/j E : 7,5 à 10 mg/kg/j		Annexe 4
Dyaryl-quinolines	Bédaquiline	Traitement entièrement oral de 9 à 12 mois	ATP synthase	A : 400 mg par jour pendant 2 semaines puis 200 mg 3 fois par semaines pendant 22 semaines E : 6 à 10 mg/kg/j les deux premières semaines puis 3 à 5 mg/kg/j pendant 22 semaines au cours du repas	Allongement de l'intervalle QT Augmentation des transaminases	[64] Annexe 5
Oxazolidinones	Linézolide	Il n'est pour le moment pas recommandé en France	Ribosome (partie 23S de la sous-unité 50S)	Début par voie IV puis relais par voie orale. A : 600mg/j E : 30mg/kg/j en 3 prises	Toxicité mitochondriale : Myélosuppression Acidose lactique Neuropathie périphérique et/ou optique	[45], [64] Annexe 6

4.2.2. Groupe B

Les médicaments du groupe B sont à ajouter aux médicaments du groupe A pour obtenir une association médicamenteuse composée d'au moins 4 antituberculeux ^[55]. On peut ajouter un seul ou les deux médicaments de ce groupe ^[55]. Les médicaments du groupe B sont la clofazimine et la cyclosérine (ou térizidone). Leurs familles, cibles, posologies et effets indésirables éventuels sont synthétisés dans le tableau VI.

Tableau VI. Médicaments du groupe B pour les tuberculoses multirésistantes.

Famille	DCI	Disponibilité	Effet	Cible(s)	Posologie	Précaution d'emploi Effets indésirables	Références Annexes
	Clofazimine	PUI	Activité anti microbienne	Chaîne respiratoire mitochondriale et transport ionique	Adultes (A) : 200 à 300 mg/j pendant 2 mois puis 100mg/j Enfants (E) : 2 à 3 mg/kg/j au cours d'un repas ou avec une boisson lactée	Troubles gastro-intestinaux Dyschromie de la peau, des muqueuses et des liquides biologiques (rougeâtre à brun foncé) Allongement de l'intervalle QT	[45], [55], [64] Annexe 7
B-lactamines	Cyclosérine	AAC [77], [78]	Bactéricide	Peptidoglycane	A : 500 mg/j en 2 prises journalières pendant 2 semaines puis jusqu'à 1000mg/j en 2 prises journalières E : 10 à 20 mg/kg/j en 2 prises journalières	CI en cas d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30ml/min) Réactions allergiques, convulsions, troubles neurologiques	[45], [79] Annexe 8
	Térizidone	AAC [80]					[81] Annexe 8

4.2.3. Groupe C

Si le schéma thérapeutique de la tuberculose multirésistante ne peut être composé des seuls médicaments du groupe A et B alors un ou plusieurs des médicaments du groupe C doivent être ajoutés pour compléter le schéma [55]. Le groupe C comprend le délamanide, l'imipénème-cilastatine ou méropénème, l'amikacine ou streptomycine (plus commercialisée en France depuis 2019 [64]), l'éthionamide ou prothionamide et l'acide para-aminosalicylique [55]. Leurs familles, cibles, posologies et effets indésirables éventuels sont synthétisés dans le tableau VII.

Tableau VII. Médicaments du groupe C pour les tuberculoses multirésistantes.

DCI	Disponibilité	Cible(s)	Posologie	Précaution d'emploi Effets indésirables	Références Annexes
Délamanide	PUI	Paroi cellulaire des mycobactéries (inhibition de la synthèse des acides méthoxymycolique et cétomycolique)	A : 200 mg/j en 2 prises journalières E : 100 mg/j en 2 prises journalières Le traitement ne devrait pas excéder 24 semaines	Allongement de l'intervalle QT Troubles digestifs, neurologiques et troubles électrolytiques	[64] Annexe 9
Imipénème (I) - Cilastatine (C)	Officine Soumis à prescription hospitalière	I : Paroi cellulaire, fixation aux protéines de liaisons aux pénicillines C : Déhydropeptidase-I	A : 2000mg/2000mg à 4000mg/4000mg par jour. E : 15mg/15mg à 25mg/25mg par jour. L'administration se fait par perfusion .	Hépatotoxicité Colites associées aux antibiotiques, colites pseudomembraneuses	[64], [75] Annexe 10
Méropénème	Modèle hospitalier	Paroi cellulaire, fixation aux protéines de liaisons aux pénicillines	A : jusqu'à 6g/j en 3 prises E : jusqu'à 120mg/kg en 3 prises Administration par voie intraveineuse	/\ Adaptations posologiques nécessaires en cas d'insuffisance rénale	
Amikacine	Officine Soumis à prescription hospitalière	Ribosomes (sous-unité 30S) Altération membranaire Anomalie du métabolisme glucidique	A + E : 15 à 30 mg/kg/j en 1injection Administration par voie intraveineuse /\ Nécessite une adaptation selon la masse maigre et non le poids réel du patient	Néphrotoxicité Ototoxicité /\ A n'utiliser qu'en cas de nécessité absolu [54].	[64], [74], [75] Annexe 11
Ethionamide	AAC	Synthèse peptique	A : 15 à 20 mg/kg/j avec maximum 1g par jour. E : 15 mg/kg/j	Hépatotoxicité Troubles oculaires Troubles du métabolisme glucidiques Troubles thyroïdiens	[45], [82], [83]
Prothionamide	Non disponible en France				Annexe 12
Acide para-aminosalicylique	PUI	Dihydroptéroate synthétase (inhibe la formation de l'acide folique)	A : 8 à 12g/j E : 150mg/kg/j en 2 prises à mélanger dans un constituant acide	Toxicité hépatique Hypothyroïdie Troubles digestifs	[45], [64] Annexe 13

Le groupe C comprend également l'éthambutol ou le pyrazinamide à haute dose. Concernant, l'éthambutol, la surveillance ophtalmologique devra être accrue car la forte dose expose à un risque plus important de névrite optique rétro-bulbaire [64]

4.2.4. Autres antituberculeux non repris dans les recommandations de 2020

4.2.4.1. *Capréomycine*

Les antituberculeux injectables ne doivent pas être inclus dans le traitement des tuberculoses résistantes sous des schéma plus longs ^[55]. Depuis les nouvelles directives de l'OMS (2020), la capréomycine n'est plus recommandée dans le traitement des tuberculoses multirésistantes. On lui préfère l'amikacine ^[55].

La capréomycine n'est pas commercialisée en France, elle n'est disponible que sous autorisation d'accès compassionnel (AAC) sous le nom commercial de Capastat ^[84].

La capréomycine est un antibiotique de la famille des polypeptides, active sur *M. tuberculosis*. La capréomycine entraîne les mêmes effets indésirables que les aminosides (Amikacine, Streptomycine) et nécessite les mêmes précautions d'emploi ^{[45], [85]}.

4.2.4.2. *Acide Clavulanique*

L'acide clavulanique ne doit être inclus dans les schémas thérapeutiques de la tuberculose multirésistante uniquement en complément d'imipénème/cilastatine ou méropénème ^[55].

L'acide clavulanique est un inhibiteur des bêta-lactamases qui permet de contrer les résistances bactériennes vis-à-vis des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines. Il n'a pas d'effet antibactérien ^{[64], [75]}.

Il n'est disponible qu'en combinaison avec de l'amoxicilline ^[64]. Ainsi, dans certains schémas thérapeutiques pour la tuberculose multirésistante, on retrouve de l'amoxicilline/acide clavulanique. L'amoxicilline/acide clavulanique n'est pas considéré comme un agent antituberculeux supplémentaire efficace mais plutôt comme un traitement adjuvant ^[55].

L'amoxicilline est un antibiotique de la famille des bêta-lactames, il agit également par inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire par action sur les protéines liants les pénicillines ^{[64], [75]}. Il existe un risque d'allergie, en cas d'allergie aux pénicillines, l'amoxicilline/acide clavulanique ne pourra être utilisé ^[64]. Tout comme avec l'imipénème, une adaptation posologique est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ^[64].

L'amoxicilline/acide clavulanique est connue pour les troubles digestifs qu'il provoque : diarrhées en particulier. En cas de prise concomitante avec l'imipénème il convient toutefois de vérifier qu'il ne s'agit pas de colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile* ^[64].

5. Traitements adjuvants

5.1. Chirurgie

Dans la tuberculose la chirurgie peut être de deux types : chirurgie à visée diagnostique ou visée thérapeutique ^[86]. Cette dernière consiste en un drainage, une exérèse ou un comblement d'une cavité résiduelle ^[87] en qualité de traitement adjuvant.

La chirurgie à visée curative est indiquée en cas de lésions séquellaires sur une tuberculose guérie telles que : caverne résiduelle compliquée de surinfections, hémoptysies, lésions de bronchectasies rétractiles avec lobe ou poumon détruit ^[87]. La chirurgie est utile dans la tuberculose multi-résistante active où le traitement risque d'être inefficace, elle permet un taux de guérison élevé avec un taux de mortalité postopératoire faible (0 à 3,3%) ^{[86], [87]}.

5.2. Pyridoxine (vit B6)

La vitamine B6 participe comme coenzyme à la synthèse des protéines, des acides gras et de neurotransmetteurs ^[88].

Lors du traitement antituberculeux, en particulier lors de traitement par isoniazide il existe un risque de neuropathie ^{[45], [64], [74]}. La supplémentation en vitamine B6, a pour objectif de limiter cette neurotoxicité.

Le risque de neuropathie est plus important en cas de facteurs de risques tel que : diabète, alcoolisme, dénutrition, dialyse (insuffisance rénale sévère), séropositivité au VIH, acétylateurs lents ^[88]. Certaines situations physiologiques telles que la grossesse, l'allaitement ou la vieillesse prédisposent le patient à une carence en vitamine B6. Chez ces patients, un traitement préventif par administration de vitamine B6 à faible dose (10 à 25 mg/j) est recommandé ^[88]. La posologie de la pyridoxine doit être portée jusqu'à 100mg/j chez les insuffisants rénaux chroniques dialysés ^[88].

En traitement curatif, les doses nécessaires de pyridoxine sont de l'ordre de 50 à 150 mg/j ^[88]. La vitamine B6 permet le plus souvent de corriger les anomalies neurologiques, en particulier en cas d'administration précoce ^[88]. Certaines atteintes neuronales peuvent être irréversibles ^[88]. L'interruption du traitement par isoniazide n'est pas nécessaire si la supplémentation en vitamine B6 permet de traiter la neuropathie. Il y aura cependant une réduction de dose au minimum efficace et une détermination du statut d'acétylation du patient ^[88].

5.3. Supplémentation nutritionnelle

La dénutrition est un facteur de risque de passage en tuberculose maladie. Celle-ci est corrélée à la sévérité de la maladie et augmente le risque de mortalité et de rechute ^[89]. Une évaluation nutritionnelle est recommandée pour tout patient atteint de TB. L'impédancemétrie corporelle bioélectrique est une méthode de choix afin d'évaluer la composition corporelle ^[90].

Une perte de poids est fréquente au cours de la tuberculose. Les antituberculeux présentent de nombreux effets indésirables tels que perte d'appétit, des nausées et douleurs abdominales, des vomissements et des diarrhées ^{[64], [89]}.

La supplémentation nutritionnelle permet de prévenir la progression de la dénutrition, la survenue de complications et l'évolution de la maladie ^[91]. Elle fait partie des traitements adjuvants lors de la prise en charge de la tuberculose. La supplémentation nutritionnelle peut se faire *via* les compléments nutritionnels oraux (CNO) ou par une nutrition artificielle entérale ou parentérale ^[91]. Les CNO ne doivent pas être des substituts de repas, ils doivent venir en complément de l'alimentation du patient ^[91].

Dans les cas de tuberculoses pédiatriques, les enfants sont souvent malnutris. Lors des premiers mois de traitement, ces enfants doivent recevoir des rations alimentaires standards que peut fournir l'établissement de soin ^[45]. Les enfants en dénutrition sévère doivent recevoir des CNO ^[45].

6. Prise en charge économique et sociale

6.1. Affection Longue Durée (ALD) n°29

La tuberculose active est inscrite sur la liste des affections de longue durée (ALD). Il s'agit de l'ALD n°29 pour les cas confirmés et les cas probables ^[92].

L'inscription de la tuberculose sur la liste des ALD permet la prise en charge des frais liés aux soins de la maladie au maximum du plafond de remboursement par l'Assurance Maladie ^[93]. Pour la TM, cela correspond à la prise en charge des examens biologiques, des actes techniques (imagerie, examen ophtalmologique, examens diagnostiques...), des traitements, des dispositifs médicaux ^[92]. On parle d'exonération du ticket modérateur, la durée d'exonération pour la tuberculose est de 3 ans ^{[92], [93]}. Grâce à l'inscription en ALD, le patient n'a pas à payer son traitement antituberculeux, il sera pris en charge par la sécurité sociale.

6.2. Aide Médicale d'Etat (AME)

Pour les étrangers en situation irrégulière sur le territoire français, il existe l'aide médicale de l'Etat (AME) qui leurs permet un accès aux soins. Pour prétendre à l'AME le patient doit remplir certains critères ^[94] :

- Résider en France depuis plus de 3 mois et justifier d'une adresse qui peut être un centre communal d'action sociale ou une association pour les personnes SDF
- Ne pas avoir de titre de séjour (en cours ou en demande)
- Plafond de ressources annuelles < 9041€ pour une personne seule en métropole

Les mineurs bénéficient de l'AME même s'ils ne remplissent pas la condition de 3 mois de résidence en France ^[94].

L'AME est ensuite accordée pour une durée d'un an ^[94]. Le renouvellement doit se faire 2 mois avant la date d'échéance ^[94].

L'AME donne droit à la prise en charge à 100% des soins médicaux et hospitaliers dans la limite des tarifs de la sécurité sociale excepté les frais médicaux suivants ^[94] :

- Frais médicaux nécessaires à la réalisation d'une aide médicale à la procréation
- Médicaments à service médical faible (médicaments PH2 : remboursé à 15%, anciennement vignette orange)
- Cure thermale

Pour les mineurs, les frais médicaux sont pris en charge à 100% dans tous les cas ^[94].

6.3. Protection universelle maladie

La protection universelle maladie (Puma) est la couverture des frais de santé par l'assurance maladie ^[95]. Il s'agit des droits à la caisse primaire d'assurance maladie. La Puma est disponible pour toute personne qui travaille **ou** réside en France de manière stable et régulière ^[95]. Les droits sont donc ouverts aux personnes majeures avec ou sans activité professionnelle, aux étrangers non européens en situation régulière sur le territoire français ^[95].

La Puma ne donne droit qu'au régime obligatoire c'est à dire à la prise en charge ^[96] :

- À 100%, 65%, 35% ou 15% des médicaments
- À 60% de certains dispositifs médicaux
- À 70% des consultations de professions médicales (médecins, chirurgiens-dentistes, sage-femmes)
- À 60% des consultations d'auxiliaires médicaux (infirmiers, kinésithérapeutes, podologues...)
- À 60%, 70% ou 100% des analyses et examens biologiques
- À 80% ou 65% des frais d'hospitalisations

La part complémentaire doit ensuite être réglée par une mutuelle, la complémentaire santé solidaire (CSS) ou par le patient lui-même.

6.4. CLAT

Les CLAT assurent **gratuitement** la lutte contre la tuberculose. Ils assurent le suivi médical des personnes atteintes de la tuberculose y compris l'éducation thérapeutique du patient ^[36]. Les CLAT peuvent également dispenser les antituberculeux pour les personnes en rupture de couverture sociale ^[36]. Pour ces patients, le CLAT les met en relation avec une assistante sociale afin d'effectuer les démarches : demande d'AME, Puma...

La feuille de route tuberculose 2019-2023 renforce la prise en charge économique et sociale pour le patient ^[33]. Un professionnel du CLAT **réfèrent du patient** sera alors en charge ^[33] :

- De s'assurer de l'ouverture des droits du patient (couverture sociale, hébergement, droits de séjour...)
- De s'assurer du suivi et du déroulement du traitement (en lien avec l'équipe médicale)

- De la bonne observance du patient en coordonnant ou organisant si besoin les éventuelles relances et actions de motivation pour les patients non compliants afin d'obtenir la bonne continuité du traitement.

7. Suivi thérapeutique

7.1. Efficacité

7.1.1. Contrôles cliniques

Le contrôle clinique se réalise à J10-J15 (au dixième ou quinzième jour de traitement), à M2 (à la fin de la phase d'attaque), M5, M6, M9 et M12 ^[53].

L'examen clinique peut permettre d'évaluer l'efficacité du traitement par amélioration de la symptomatologie ^[45]. Pour conclure de l'efficacité du traitement, cliniquement, il est nécessaire d'obtenir une baisse de la température (en 10 jours environ) et une diminution des symptômes respiratoires (toux notamment) ^[54].

Le patient sera pesé à chaque visite afin d'adapter les posologies si nécessaire ^[45]. Un gain de poids est un marqueur de bonne réponse au traitement ^[45].

7.1.2. Contrôles bactériologiques

Le suivi bactériologique nécessite un prélèvement des expectorations trois jours de suite puis examen microscopique et mise en culture ^[97].

a) Pour la tuberculose multisensible

Le premier contrôle bactériologique se réalise en fin de phase d'attaque. Le traitement sera dépendant du résultat de ce contrôle ^[45] :

- En cas de culture négative : début de la phase d'entretien
- En cas de culture positive : recherche d'une résistance à la rifampicine (changement de traitement pour un traitement de tuberculose multirésistante et antibiogramme en cas de résistance à la rifampicine ; début de la phase d'entretien en l'absence de résistance). Un nouveau prélèvement sera réalisé à 1 mois.

Un contrôle bactériologique est fait en milieu de phase d'entretien soit à la fin du quatrième ou cinquième mois du traitement. La présence d'une culture positive à ce stade correspond alors à un "échec thérapeutique" ^[45].

Un dernier contrôle sera réalisé à la fin du traitement ^[45].

b) Pour la tuberculose multirésistante

Le contrôle bactériologique se réalise mensuellement jusqu'à négativation de **deux** cultures puis trimestriellement ensuite ^[97]. Un antibiogramme sera réalisé sur chaque culture positive ^[45].

7.1.3. Contrôles radiologiques

Une radiographie thoracique est systématiquement réalisée en fin de traitement ^[53]. Une radiographie peut être effectuée à deux mois de traitement pour vérifier l'efficacité du traitement antituberculeux mais elle n'est pas systématique ^[53].

En cas de tuberculose résistante, le suivi radiologique doit être réalisé mensuellement au début du traitement puis tous les 6 mois si besoin et en fin de traitement ^[97].

La radiographie de fin de traitement peut contenir des anomalies et ne conclue pas à une inefficacité de traitement, on parle de séquelles liées à la tuberculose ^[54].

A la suite du traitement, une surveillance radiologique annuelle sera réalisée pendant deux ans puis tous les deux ans ensuite ^[54]. En présence de séquelles radiographiques, une recherche bactériologique peut être effectuée 6 et 12 mois après l'arrêt du traitement ^[54].

7.2. Tolérance

7.2.1. Surveillance clinique

L'objectif du contrôle clinique est d'évaluer la tolérance du patient aux antituberculeux ^{[45],[97]}.

En cas de tuberculose multirésistante, le clinicien examine le patient chaque jour lors de l'hospitalisation puis au moins chaque semaine jusqu'à une tolérance parfaite du traitement ^[45]. Par la suite le patient sera revu au minimum mensuellement ^{[45], [97]}.

7.2.2. Surveillance hépatique

La toxicité hépatique de l'isoniazide nécessite une surveillance étroite et régulière (toutes les semaines le premier mois, puis une fois par mois) durant le traitement. Avec le pyrazinamide, cette surveillance hebdomadaire doit être poursuivie jusqu'à 2 mois de traitement ^[64].

Une augmentation asymptomatique des transaminases ne nécessite pas un arrêt du traitement antituberculeux ^[53]. Si le taux de transaminases dépasse de 5 fois la limite supérieure de la norme, un arrêt de l'isoniazide et du pyrazinamide est requis. Ils seront ensuite réintroduits progressivement, à posologie faible, après normalisation des paramètres hépatiques avec surveillance accrue de la fonction hépatique ^{[53], [54]}. Dans certains cas, le pyrazinamide restera exclu lors de la reprise du traitement antituberculeux ^[53].

Dans le cas où le schéma thérapeutique n'inclue plus de pyrazinamide, il sera prolongé pour une durée minimale de 9 mois ^[54].

7.2.3. Surveillance rénale

Pour les patients présentant une fonction rénale normale, un bilan rénal mensuel est suffisant. En cas de traitement par le PZA, il faudra également surveiller l'uricémie ^[64].

En cas de tuberculose résistante, le bilan rénal est à effectuer avant de débiter le traitement antituberculeux, il sera surveillé 2 fois par mois les 2 premiers mois puis mensuellement ensuite ^[45].

7.2.4. Surveillance neurologique

L'isoniazide peut entraîner des neuropathies périphériques, il est nécessaire de réaliser un examen clinique neurologique régulier ^[64]. Ces neuropathies périphériques peuvent atteindre jusqu'à 20% des cas sur terrain particulier (diabétique, éthylique, dénutri, acétyleur lent) et nécessitent donc une surveillance régulière ^[75].

Le patient doit être prévenu des signes inauguraux de la neuropathie à l'isoniazide : fourmillements, engourdissements des orteils suivis de brûlures caractéristiques au niveau des pieds ^[88].

7.2.5. Bilan ophtalmologique

En cas de prise d'éthambutol, le bilan ophtalmologique (acuité visuelle, champ visuel, vision des couleurs, fond d'œil) doit être réalisé avant le début du traitement puis ensuite à 15 jours et à 21 jours de traitement, un troisième examen sera réalisé au deuxième mois puis tous les 2 mois pendant toute la durée du traitement ^[64]. En pratique, au CHU de Lille, on réalise cet examen un mois après le début de traitement puis mensuellement. L'éthambutol est le plus souvent arrêté après deux mois de traitement.

La surveillance sera plus étroite chez les patients ayant des antécédents de lésions oculaires ou en cas de facteurs de risques tel que le diabète, l'alcoolisme ou la consommation de tabac ^{[74],[75]}. Tout bilan ophtalmologique perturbé (signe de névrite optique rétrobulbaire) doit entraîner un arrêt du traitement par éthambutol ^[75]. Chez les enfants, les premiers signes de toxicité ophtalmologiques peuvent être décelés par un test de distinction entre les couleurs rouges et vertes ^[64].

Un bilan ophtalmologique est également réalisé lors d'un traitement par linézolide pour une durée supérieure à 28 jours ^[64].

7.2.6. Surveillance cardiaque

La bédaquiline impose une surveillance cardiaque mensuelle par la réalisation d'ECG. En cas d'augmentation de l'espace QT, un contrôle et une correction, si nécessaire, des électrolytes est requise ^[64]. Un ECG, permettant la mise en évidence d'un allongement du QT, doit également être réalisé en cas de syncope ^[64].

En cas de traitement par délamanide, une surveillance cardiaque par ECG du QT est nécessaire. Cette surveillance devra être accrue en présence de facteurs de risques : troubles cardiaques, allongement congénital du QT, hypoalbuminémie, prise concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4, traitement antituberculeux associant délamanide et fluoroquinolone ^[64].

7.2.7. Effets indésirables

La recherche d'effet indésirable est effectuée lors des examens cliniques ^[53]. Les patients doivent alerter immédiatement le professionnel de santé si des effets indésirables graves apparaissent tels que : perte d'audition, vertiges, bourdonnements d'oreilles, éruptions cutanées, brûlures et ou fourmillements des pieds ^[45].

Les effets indésirables légers, tels que les troubles digestifs, sont traités symptomatiquement ^[53], ^[54]. En présence d'effets indésirables graves, une interruption de traitement est possible selon le type d'effets indésirables ^[53], ^[54] :

- Effets indésirables sévères : arrêt du ou des médicament(s) probablement responsable(s) et hospitalisation en urgence
- Réactions cutanées autre que prurit simple : arrêt des antituberculeux puis réintroduction progressive sur trois jours
- Hypersensibilité : arrêt immédiat du traitement antituberculeux, bilan allergologique et réintroduction progressive par induction de tolérance
- Ictère : arrêt du traitement antituberculeux
- Troubles de la vision : arrêt de l'éthambutol
- Choc, purpura, insuffisance rénale aiguë : arrêt de la rifampicine

En cas de neuropathie périphérique liées à l'isoniazide, se manifestant par des sensations de fourmillements dans les mains ou dans les pieds, un traitement curatif par vitamine B6 est possible puis administration prophylactique à dose plus faible ^[53].

En cas de fièvre +/- d'une hyperéosinophilie, une origine médicamenteuse doit être suspectée. Un arrêt de tous les antituberculeux est nécessaire. Il y aura ensuite réintroduction progressive selon l'ordre suivant : éthambutol, isoniazide, rifampicine, pyrazinamide ^[53].

7.3. Guérison - Issue de traitement

Dans le cadre de la tuberculose pulmonaire, la guérison est affirmée si les contrôles bactériologiques sont négatifs à la fin de la phase d'entretien et que le patient présente une amélioration clinique et radiologique ^[53].

Lorsque le traitement est mal prescrit ou mal suivi par le malade, cela peut entraîner une forme de tuberculose résistante secondaire. Le patient devra suivre un nouveau traitement antituberculeux en fonction des résistances acquises ^[54]. La fiche d'issue de traitement établira un traitement inachevé (annexe 14).

Un mauvais suivi peut entraîner des effets indésirables responsables de modification de traitement dans 5% des cas ^[54]. Ces effets indésirables liés aux traitements antituberculeux ou une mauvaise adhésion peuvent entraîner un risque de résistance et un échec thérapeutique. Du point de vue de la santé publique, l'OMS estime qu'un traitement incomplet ou mal suivi est plus dommageable qu'une absence de traitement ^[54]. Les professionnels de santé doivent alors veiller au bon suivi et à la bonne adhésion médicamenteuse.

C'est en cela que le pharmacien d'officine trouve sa place dans l'amélioration de la prise en charge : dispensation, amélioration de l'observance, conseils associés, réévaluation, éducation thérapeutique et décroisement ville-hôpital.

PARTIE 3 : ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE ET COORDINATION PLURI-PROFESSIONNELLE

1. Adéquation au traitement et adhésion du patient

1.1. Adhésion thérapeutique

Selon l'OMS, l'observance est considérée comme "la **concordance** entre le comportement d'une personne – prise de médicaments, suivi d'un régime et/ou modification du comportement - et les recommandations d'un soignant " [98].

L'adhésion thérapeutique implique la participation **active** du patient à son traitement, c'est un processus complexe et dynamique [99]. L'adhésion thérapeutique se distingue ainsi de l'observance thérapeutique qui est une "observation fidèle, par un patient, des prescriptions concernant, par exemple, un régime et/ou un traitement" [99]. Il est important de rendre le patient acteur de son traitement pour obtenir une bonne adhésion au traitement. L'adhésion thérapeutique sera le reflet des décisions que le patient prend avant tout par et pour lui-même [101].

Dans le cadre de l'adhésion médicamenteuse, il est important de définir la notion d'"empowerment" qui est la "capacité d'un individu à prendre des décisions lorsqu'il est confronté à une situation problématique comme la maladie et sa prise en charge thérapeutique, seul ou en interaction avec des personnes ressources dans le but de s'adapter à cette situation et exercer un contrôle sur sa vie personnelle" [100], [101]

On considère un patient comme observant lorsque celui-ci respecte 80% des recommandations médicales [100], [101]. Un défaut d'observance peut concerner tous les gestes liés à la thérapeutique : de la venue aux consultations, aux surveillances du traitement en passant par la prise des médicaments et aux modifications de mode de vie [101].

Il est important que l'adhésion thérapeutique s'intègre à la notion de "persistance" qui correspond à la durée entre l'initiation et l'arrêt du traitement [100].

1.2. Quels sont les facteurs qui peuvent influencer l'adhésion au traitement ?

1.2.1. Facteurs liés aux patients : langage, compréhension, culture...

Il existe jusqu'à 200 facteurs liés aux patients qui peuvent influencer l'adhésion d'une manière positive ou négative [98]. Ces facteurs se retrouvent dans de nombreuses dimensions : cognitives, métacognitives, psycho-sociales, sanitaires, culturelles [100].

Certains de ces facteurs sont immuables ^[98] :

- Genre, âge, origine ethnique, culture
- Santé mentale, dépression, stress
- Milieu socio-économique, lieu de vie, mode de vie
- Croyances en matière de santé, expérience passée concernant la maladie
- Effets secondaires majeurs ou événements indésirables graves majeurs

D'autres facteurs de non-adhésion sont considérés comme évitables selon l'OMS ^[98] :

- Ressenti du patient sur la nécessité de prendre son traitement
- Représentation de la maladie par le patient (représente 20% de l'adhésion ^[100])
- Niveau de littératie, d'intelligibilité, de compréhension, non observance non intentionnelle ^[102]
- Non observance intentionnelle ^[102]
- Coût élevé pour le patient

Un point primordial des facteurs liés aux patients est la représentation de la maladie selon lui ^{[100], [101]}. Cela représente 4 variables qui influent sur l'adhésion ou la non-adhésion ^[100] :

- La susceptibilité perçue : le patient se sent-il vulnérable face à la maladie ?
- La gravité perçue : le patient a-t-il conscience des conséquences d'une non-adhésion ?
- Les bénéfices perçus : quels sont les intérêts du traitement pour le patient ?
- Les obstacles perçus : pour le patient les bénéfices attendus sont-ils supérieurs aux risques encourus par la prise du traitement ?

1.2.2. Facteurs liés au traitement

Certains critères liés au traitement ont un impact négatif sur l'adhésion ^[101] :

- Le nombre total de médicaments à prendre
- La nécessité d'adapter les doses selon les événements quotidiens
- La fréquence des prises (plus de trois fois par jour notamment)
- Les contraintes de prises (voie d'administration, horaires précis, influence de l'alimentation...)
- Temps dédié à la gestion des médicaments (préparations, prises, injections, surveillance...)
- Durée de traitement

Le traitement de la tuberculose repose sur une polychimiothérapie constituée de deux phases. Le patient a alors un nombre certain de comprimés à prendre chaque jour, il doit effectuer un changement de traitement à la fin de la phase d'attaque. Le traitement de la tuberculose n'est pas linéaire et peut être considéré comme complexe ^[98].

De plus, le traitement de la tuberculose induit de nombreux effets indésirables et présente une toxicité importante, notamment hépatique, qui peuvent induire un risque de non-adhésion ^[98].

1.2.3. Facteurs liés aux professionnels de santé et au système de soin

Le professionnel de santé doit être formé à l'éducation thérapeutique pour pouvoir motiver une bonne adhésion thérapeutique du patient ^[100]. Par la qualité du message que délivre le professionnel de santé naît l'adhésion au projet de soins ^[103].

Le professionnel de santé doit identifier les facteurs de risque de non-adhésion du patient pour adapter son discours, dans le but d'obtenir l'adhésion du patient ^{[100], [101]}.

Le soutien du professionnel de santé et la relation de confiance qui s'en dégage sont des facteurs déterminants pour obtenir l'adhésion du patient ^{[98], [103]}. L'adhésion repose sur la qualité de la relation médecin-malade, on parle d'**alliance thérapeutique** entre le patient et le soignant ^[101]. Une bonne adhésion peut être perçue comme un marqueur de la confiance envers le médecin. Pour obtenir la confiance du patient, le médecin doit transmettre une information claire et de bonne qualité, il doit faire preuve d'empathie et s'impliquer dans la démarche ^[103].

L'organisation et la qualité du réseau de soins autour du patient auront également un impact sur l'adhésion du patient ^[101]. Une bonne organisation entraîne un effet positif sur l'adhésion thérapeutique du patient ^[101] :

- Disponibilité des soignants
- Constance des professionnels de santé impliqués dans le parcours de soins du patient et mise en place d'un soignant référent
- Harmonisation des messages entre soignants

Les déterminants d'adhésion et leurs impacts ont été repris dans un tableau synthétique ^[100] d'après l'article de Baudrant-Boga et al. ^[101] :

Dimension	Déterminants	Impact : N = Négatif/P = Positif
Maladie	M1 - Troubles cognitifs, visuels de la personnalité M2 - Absence de symptômes M3 - Addictions (drogue, alcool, tabac) M4 - État dépressif	M1 Présence = N M2 Pas de symptômes = N M3 Présence = N M4 Présence = N
Traitement	T1 - Complexité (nombre, co-traitements, contraintes de prises...) T2 - Temps quotidien dédié T3 - modalités d'administration T4 - Durée	T1 - Nb > 4 = N T1 - Prises > 2 = N T1 - Contraintes = N T2 - Interférences avec la vie quotidienne ou la qualité de vie = N T3 - Couper les comprimés, adaptations de doses = N Patches > comprimés > injections = N T4 - Chronicité = N
Facteurs démographiques et socio-économiques	- Ressources matérielles - Précarité - Prise en charge - Appartenance ethnique - Appartenance culturelle	Niveau social bas = N Précarité sociale = N Stabilité familiale = P Coût = N
Patient Et/ou Entourage	P1 - Savoirs théoriques P2 - Savoirs pratiques P3 - Expériences antérieures P4 - Représentations liées à la maladie et aux médicaments P5 - Emotions (sentiment de peur de craintes de culpabilité d'échec personnel...) P6 - Ressources externes et internes du patient	Faible niveau de connaissance médicale = N Expériences négatives = N Perception de l'amélioration de son état de santé = P Déni de la maladie = N Positionnement social donné de la maladie = P ou N selon la représentation Peur des effets indésirables = N Stabilité familiale = P Soutien des pairs = P Estime de soi = P Difficultés de projection dans l'avenir = N Sentiment d'efficacité personnel = P
Système de soins	SS-1 Qualité de la relation patient-soignant SS2 - Organisation des soins (accessibilité, structuration, continuité...)	Confiance, empathie, niveau d'expertise = P Compétences relationnelles = P Informations claires et adaptées au patient = P Réseau organisé = P Disponibilité consultation > 10 minutes = P

Figure 11. Déterminants de l'adhésion au traitement et leurs impacts ^[100].

1.3. Comment améliorer l'adhésion ?

1.3.1. Evaluation de la capacité d'adhésion et de l'adhérence

a) A l'inclusion

Il est nécessaire de dépister tout risque de non adhésion préalablement à la mise en place du traitement : personnes âgées, migrants, bas revenus, bas niveau de qualification ... ^[102].

Lors de la consultation, le médecin peut vérifier la capacité de compréhension par l'utilisation d'outils comme le "faire dire" développé par la HAS ^[104]. Cet outil de reformulation par le patient doit également être utilisé à l'officine.

Il convient d'identifier les patients à risque de perte de vue. Rodrigo et al. ont déterminé, en 2012, un score prédictif de risque de perte de vue, chez ces patients les stratégies pour augmenter l'adhésion doivent alors être mise en place ^[105]. Pour déterminer le risque de perte de vue, des points sont accordés en fonction des habitudes du patient ^[105] :

- 4 points si le patient est un usager de drogue intraveineuse
- 2 points si le patient vit en institution
- 2 points si le patient a déjà reçu un traitement antituberculeux au préalable
- 2 points si le patient a un niveau d'intelligibilité faible
- 1 point si le patient est un migrant
- 1 point si le patient vit seul
- 1 point si le statut usager de drogue intraveineuse est inconnu

Au plus le score est élevé, au plus le pronostic d'adhésion est mauvais. Un score supérieur à 5 entraîne jusqu'à 28% de risque de perte de vue ^[105]. Un patient est à risque de perte de vue pour un score supérieur à 2 ^[105]. Cette étude n'a pas inclus les patients présentant une tuberculose multirésistante, pour autant, ces patients présentent également un risque important de mauvaise adhésion médicamenteuse ^[105].

b) Pendant le traitement

Le score de l'assurance maladie permet d'évaluer l'observance du patient. Il a été mis en place en 2001 par le docteur Xavier Girerd et ses collaborateurs pour le suivi des patients hypertendus. On évalue l'observance du patient à l'aide de 6 questions simples auxquelles le patient répond par oui ou par non ^[106] :

	Oui	Non
Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Girerd X. et al. Évaluation de l'observance par l'interrogatoire au cours du suivi des hypertendus dans des consultations spécialisées - Arch Mal Cœur Vaiss. 2001 Aug ; 94 (8) : 839-42

Figure 12. Score de l'assurance maladie ^[106].

Les réponses sont ensuite codifiées pour déterminer le niveau d'observance du patient ^[106] :

- 0 "oui" : patient bon observant
- 1 ou 2 "oui" : patient non observant mineur
- ≥ 3 "oui" : patient non observant

Ce questionnaire, très simple et rapide à réaliser permet de déterminer le niveau d'observance. S'agissant d'une méthode indirecte d'évaluation de l'observance, ce score peut être faussé, notamment si le patient ment aux questions. D'autres moyens, notamment des méthodes dites "directes" et spécifiques aux traitements antituberculeux peuvent être mis en place tels que :

- Une simple observation visuelle du patient permet de conclure sur la prise de rifampicine. Les urines du patient sont de couleur orangée, témoin de l'effet indésirable lié à la rifampicine ^[74].
- Un suivi biologique de l'acide urique : le pyrazinamide étant un hyperuricémiant.
- La mesure des taux d'antituberculeux dans le sérum du patient permet également de vérifier l'adhésion et la prise des médicaments ^[107]. Ces mesures des taux sériques sont réalisées mensuellement en cas de traitement par cyclosérine ou amikacine (traitement de la tuberculose MDR) ^[97].

1.3.2. Rationalisation du traitement

L'utilisation de formulations combinant plusieurs antituberculeux en un seul médicament sont recommandées par l'OMS plutôt que les présentations séparées de chaque molécule pour le traitement de la tuberculose sensible ^[108].

Les patients sont plus satisfaits lors de l'utilisation d'association médicamenteuse ^[108]. De plus, le nombre total de médicaments à prendre influe négativement l'adhésion médicamenteuse ^[101]. L'utilisation de combinaisons permet de réduire le nombre de comprimés à prendre et ainsi d'augmenter la possibilité d'adhésion thérapeutique ^[101].

L'OMS recommande une prise quotidienne des antituberculeux ^[108]. Il y a quelques années, une prise bi ou trihebdomadaire a été mise en place, cependant, la prise pluri-hebdomadaire a été associée à un risque plus élevé d'échec de traitement, de rechute de la maladie et d'acquisition de résistance ^[108]. La posologie quotidienne permet d'en faire une habitude pour le patient ce qui limite les risques d'oubli.

1.3.3. Stratégie DOT (supervision du traitement)

Les patients présentant des facteurs de risque de non-adhésion, comme cités précédemment, doivent être inclus dans la stratégie DOT (directly observed therapy) ^[105]. La stratégie DOT est une des mesures recommandées par l'OMS pour promouvoir l'adhésion thérapeutique dans le cas de la tuberculose ^[98], ^[108].

L'OMS définit le DOT comme "toute personne qui observe le patient en train de prendre ses médicaments en temps réel" ^[108]. L'observateur peut être un membre du corps médical mais également un membre de la famille, un ami ou toute autre personne ^[108]. La réalisation du DOT peut se faire à domicile ou dans un centre de santé ^[108].

Les patients sous DOT ont un meilleur taux de succès thérapeutique et d'observance du traitement ^[108]. Pour autant, pour obtenir une bonne adhésion thérapeutique il nécessite de bénéficier d'autres interventions notamment une éducation du patient et un soutien social ^[108].

1.3.4. Soutien social

L'équipe mobile de lutte contre la tuberculose (EMLT) du Samusocial de Paris a réalisé une large étude, du 1er janvier 2015 au 31 janvier 2019, auprès de 691 patients. Le but de cette étude a été d'apporter un soutien concernant l'adhésion thérapeutique des patients précaires atteints de tuberculose maladie ^[109]. Cette étude a été associée à des actions mises en œuvre pour améliorer l'observance des patients à risque élevés de non adhésion médicamenteuse. Les actions mises en œuvre ont été les suivantes ^[109] :

- Appels mensuels des patients pour s'assurer du bon déroulé de leur suivi
- Entretiens téléphoniques et physiques régulier par les infirmiers
- Préparation des piluliers conjointement avec le patient
- Rappel de rendez-vous
- Surveillance de l'apparition des effets secondaires
- Accompagnements lors des consultations spécialisées pour le patient
- Soutiens dans les démarches pratiques (parcours de soins, récupérer le traitement à la pharmacie, transports vers les rendez-vous, courrier, ouverture de droits, couverture maladie ...)

Cette étude a permis d'obtenir 85,5% d'issue de traitement favorable ^[109]. Nous ne disposons pas des chiffres de base sur cette population, mais on peut s'attendre à des chiffres d'adhésion plus bas qu'en population générale, on peut s'attendre à un impact positif sur l'adhésion et la prise en charge de la tuberculose.

Le soutien social peut également comprendre un soutien matériel (nourriture, bons de transports, allocations...) et un soutien psychologique (sessions de conseil, groupe de soutien ...) ^[108].

1.4. Conséquences en cas de mauvaise adhésion

1.4.1. Conséquences au niveau individuel et collectif

Au niveau individuel, une mauvaise adhésion au traitement est associée à un risque d'échec ou de rechute de la pathologie ^[98].

La non-adhésion médicamenteuse entraîne un surcoût pour la collectivité ^[98], notamment par le coût des traitements non pris, les hospitalisations induites, la prolongation de la durée de traitement, les arrêts de travail prolongé ... ^[101].

De plus, en cas de non adhésion au traitement antituberculeux il existe un risque de mutations et d'émergence de tuberculose multirésistante. Ainsi, il est parfois nécessaire d'utiliser des antituberculeux de 2ème voire 3ème ligne, parfois plus onéreux et compris dans des schémas thérapeutiques plus longs.

Toujours selon l'OMS : "optimiser l'observance médicamenteuse aurait plus d'impact en termes de santé mondiale que le développement de nouveaux médicaments" ^[98].

1.4.2. Conduite à tenir en cas d'interruption de traitement

Selon l'OMS, il convient de réaliser un test de pharmacosensibilité chez les patients ayant présentés une interruption de traitement, pour les traiter ensuite en fonction de leur profil de résistance ^[108]. Il n'existe cependant pas de recommandations thérapeutiques spécifiques en cas d'interruption de traitement ^[48].

Le conseil supérieur d'hygiène Publique de France, recommandait, en 2003, d'une manière générale ^[48] :

- En cas d'interruption de deux semaines ou plus, en phase initiale : recommencer le traitement à son début (soit 2 mois de traitement à la suite de l'interruption pour la TB sensible).
- En cas d'interruption d'une durée inférieure à 2 semaines, en phase initiale : continuer le traitement de manière à recevoir l'ensemble de la dose prévue au départ (prolonger la phase initiale de la durée de l'interruption).
- En cas d'interruption pendant la phase de continuation :
 - Si le patient a pris plus de 80% de la dose totale prévue et si l'examen microscopique des crachats était négatif, il n'est pas nécessaire de prolonger le traitement.

- Si le patient a reçu plus de 80% de la dose totale et si l'examen microscopique des crachats était positif ou si l'arrêt a duré moins de 3 mois, le traitement doit être prolongé de la durée de l'interruption.
- Si le patient a reçu moins de 80% du traitement et que l'arrêt a duré plus de 3 mois le patient doit recommencer le traitement dans sa globalité.

2. Dispensation pharmaceutique

La dispensation pharmaceutique est réglementée par l'article R4235-48 du code de la santé publique (CSP). Cet acte associe à la délivrance simple du médicament ^[110] :

- L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance si elle existe
- La préparation éventuelle des doses à administrer
- La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.

2.1. Analyse de l'ordonnance

Les traitements antituberculeux doivent être prescrits, ils ne sont pas disponibles sans prescription médicale. Le pharmacien devra alors analyser l'ordonnance.

2.1.1. Recevabilité administrative

Le contenu de l'ordonnance doit être conforme à l'article R161-45 du CSP et doit comporter le nom et prénom du patient, l'identification du prescripteur, la date de prescription, la signature du prescripteur ^[111].

Le pharmacien d'officine doit vérifier la disponibilité des médicaments et vérifier les règles de prescription ^[112]. En effet, certains antituberculeux utilisés dans les tuberculoses MDR ne sont disponibles qu'en rétrocession en PUI (bédaquiline, linézolide, amikacine, acide para-aminosalicylique, délamanide) ^[64] et d'autres nécessitent une prescription hospitalière (antituberculeux injectables notamment) ^[113]. Une liste des spécialités, des disponibilités à l'officine et des statuts particuliers de l'ensemble des antituberculeux est disponible en annexe 15.

2.1.2. Analyse pharmaceutique

Une fois que le pharmacien a contrôlé la recevabilité, il doit également réaliser une analyse pharmaceutique. Celle-ci repose sur la vérification des posologies, des durées de traitements, des modes et rythmes d'administrations, de l'absence d'interaction médicamenteuse ^[112]. L'analyse doit se faire selon l'état physiopathologique du patient et selon l'historique médicamenteux du patient ^[112].

Pour contrôler la posologie et les interactions il existe un référentiel opposable : le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM ^[114] et des applications spécifiques tels que Thériaque ou Vidal basées sur les RCP du médicament ^{[64], [115]}. Thériaque a l'avantage de pouvoir associer l'état physiopathologique du patient à l'analyse des interactions. De plus, les logiciels de gestion à l'officine (LGO) sont équipés d'une base de données médicamenteuses (BDM) et détectent les interactions lors de la dispensation selon le thésaurus des interactions de l'ANSM.

2.2. Préparation des doses à administrer

La préparation des doses à administrer (PDA) peut permettre d'augmenter l'observance et de limiter la confusion entre les médicaments ^[116]. Cela est particulièrement utile dans le traitement antituberculeux où le patient peut être amené à prendre un nombre important de comprimés pour une longue durée ^[54].

Selon l'académie nationale de pharmacie : "La PDA consiste à préparer, dans le cas où cela contribue à une meilleure prise en charge thérapeutique du patient, les doses de médicaments à administrer, de façon personnalisée, selon la prescription, et donc par anticipation du séquençement et des moments des prises pour une période déterminée" ^[117].

Bien que la PDA soit définie dans l'acte de dispensation (article R.4235-48 du CSP), celle-ci n'est toujours pas réglementairement encadrée ^[117]. Il n'existe pas de règles de bonne pratique opposable. L'académie nationale de pharmacie recommande cependant pour la bonne mise en œuvre de la PDA ^[117] :

- Une coopération interprofessionnelle acceptée et renforcée
- Un développement du savoir-faire pour la PDA
- La mise en place d'un système qualité pour obtenir les meilleures conditions de réalisations de la PDA
- Le respect des bonnes pratiques de dispensation ^[112]

Le but de ces recommandations est d'obtenir un haut niveau de qualité et de sécurité de la réalisation de l'acte ^[117]. La PDA n'est pas systématique lors de la dispensation, mais il s'agit d'un acte que le pharmacien peut proposer pour améliorer la prise en charge de son patient.

2.3. Informations et conseils nécessaires

Le pharmacien doit "par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien du patient" ^[110]. Il a le devoir de conseiller et d'informer le patient pour obtenir le bon usage du médicament ^[112].

Les conseils associés doivent être formulés de manière intelligible (simples, clairs et adaptés) pour le patient. Le pharmacien doit au besoin les reformuler pour les rendre compréhensible par le patient ^[112].

2.3.1. Objectif du traitement

Il est important d'expliquer au patient l'utilité de chaque médicament prescrit afin d'augmenter l'adhésion thérapeutique.

Pour le traitement antituberculeux, le pharmacien peut rappeler l'utilité de chacune des phases en des termes simplifiés et compréhensibles pour le patient ^[54] :

- Phase d'attaque : le but est de supprimer la contagiosité et la symptomatologie
- Phase d'entretien : le but est d'éviter la réapparition de la maladie, par prolifération des bactéries ayant survécus à la phase d'attaque

Cette explication simple du traitement antituberculeux permet de justifier sa longue durée pour le patient et permet d'augmenter la persistance.

2.3.2. Modalités de prise, posologie et conduite à tenir en cas d'oubli

Le pharmacien doit recueillir les habitudes de vie du patient pour adapter les modalités de prise afin d'obtenir la meilleure adhésion possible. Il l'informe ensuite de la posologie, du mode d'administration, du moment de prise et de la durée du traitement^[112].

Le pharmacien note la posologie et les conseils de prise sur les boîtes de médicaments. Les études ont démontré qu'un simple rappel sur l'emballage a un impact sur l'adhésion au long terme^[100]. En cas de différence entre l'ordonnance (prescrite en DCI ou en spécialité) et les médicaments délivrés (en DCI ou en spécialité), le pharmacien peut réécrire le nom de la spécialité ou rajouter la DCI sur la boîte de médicament et sur l'ordonnance pour une meilleure compréhension du patient^[112]. Le pharmacien peut également proposer au patient un plan de posologie^[112]. Un exemple de plan de posologie à remplir est disponible en annexe 16.

Le pharmacien informe également le patient de la conduite à tenir en cas d'oubli, en règle générale on préconise^[64] :

Pour une prise unique journalière :

- Si le retard est constaté dans un délai ≤ 12 heures : prendre la dose oubliée le plus rapidement possible
- Si le retard est constaté dans un délai > 12 heures : ne pas prendre la dose oubliée et prendre la suivante à l'heure initialement prévue.

Pour une prise biquotidienne :

- Si le retard est constaté dans un délai ≤ 8 heures : prendre la dose oubliée le plus rapidement possible
- Si le retard est constaté dans un délai > 8 heures : ne pas prendre la dose oubliée et prendre la suivante à l'heure initialement prévue.

Les traitements antituberculeux sont en général à prendre à jeun, selon les habitudes de vie du patient (matin, après-midi pour les travailleurs de nuits...) ^{[53],[54]}. En cas de prise à une heure différée à cause d'un oubli, il convient de les prendre au moins 3 heures après un repas et 30 minutes avant le prochain repas^[64].

En cas de doute sur la prise ou non, il vaut mieux ne pas prendre la dose possiblement oubliée. La prise suivante se fera à l'heure habituelle.

2.3.3. Effets indésirables, précautions d'emploi et surveillance nécessaires

Le pharmacien a le devoir d'avertir le patient des précautions d'emploi nécessaires à la prise médicamenteuse et de tout effet indésirable possible^[112]. Si le patient n'est pas informé de la survenue possible d'un effet indésirable, cela peut conduire à une rupture d'observance, un refus de traitement ou à une poursuite de traitement inadapté^[112]. Ces trois éléments mettent en danger le patient.

Au comptoir, il n'est pas possible de citer au patient l'ensemble des effets indésirables possibles pour chaque médicament. Pour autant, il est primordial de citer les effets indésirables les plus fréquents ou les plus graves. Le patient doit être averti qu'il peut appeler la pharmacie au moindre doute ou question.

2.4. Dispensation

Une fois l'analyse, la préparation des doses (si nécessaire) et les explications fournies au patient, le patient peut rentrer chez lui avec ces médicaments. C'est à ce moment que certains effets indésirables peuvent émerger.

Le pharmacien peut proposer un rendez-vous pour une dispensation adaptée ou un bilan de médication lors du renouvellement ^[112]. Le pharmacien peut également orienter le patient vers un programme d'éducation thérapeutique ^[112].

3. Suivi et réévaluation du traitement

Le pharmacien recueille les observations éventuelles du patient, les effets indésirables éventuellement survenus et réévalue le traitement lors des renouvellements ^[112]. Il oriente le patient vers le médecin prescripteur ou contacte le prescripteur en cas de détection de problème concernant le traitement du patient.

3.1. Prise en charge des EI

3.1.1. Synthèse des EI les plus courants avec les antituberculeux

Tout antituberculeux expose à un risque d'hypersensibilité et de troubles digestifs ^[64]. Les effets indésirables fréquents, graves ou nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement sont synthétisés dans le tableau VIII, réalisé à partir des RCP de chaque antituberculeux ^[64] :

Tableau VIII. Résumé des effets indésirables possibles selon le traitement antituberculeux ^[64].

DCI ¹	Colite pseudo-membraneuse	Troubles hépatiques	Affections rénales	Neuro-toxicité	Coloration des sécrétions	Toxicité oculaire	Affections hématologiques	Allongement du QT	Troubles musculo-squelettique	Photo-sensibilité
Isoniazide		X		X			X			
Rifampicine / Isoniazide (= Rifinah [®])	X	X		X	X		X			
Rifampicine / Isoniazide / Pyrazinamide (= Rifater [®])	X	X		X	X		X			
Rifampicine	X	X	X		X		X			
Rifabutine		X	X		X		X			
Pyrazinamide ²		X								X
Ethambutol						X				
Lévofoxacine	X	X	X	X		X	X	X	X	X
Moxifloxacine	X	X	X	X		X	X	X	X	X
Bédaquiline	X	X						X	X	
Linézolide	X	X	X	X		X	X			
Clofazimine					X	X		X		
Cyclosérine			X	X						
Térizidone			X	X						
Délamanide		X		X			X	X	X	
Imipénème-Cilastatine	X	X	X				X			
Méropénème	X	X	X				X			
Amikacine ³			X							
Ethionamide ⁴		X		X		X				
Acide Para-aminosalicylique ⁴		X					X		X	
Capréomycine ³			X							
Amoxicilline / Ac. clavulanique	X	X					X			

X Risque de l'effet indésirable

X Surveillance clinique ou biologique nécessaire

X Traitement prophylactique par administration de vitamine B6

1 : Dénomination commune internationale

2 : Le pyrazinamide nécessite une surveillance de l'uricémie

3 : L'amikacine et la capréomycine entraînent un risque important de néphrotoxicité et d'ototoxicité

4 : L'éthionamide et l'acide para-aminosalicylique nécessitent une surveillance de la fonction thyroïdienne car ils entraînent un risque d'hypothyroïdie.

3.1.2. Détection des EI

Le pharmacien d'officine surveille et évalue les effets indésirables liés aux médicaments ^[112]. Dans le traitement de la tuberculose, certains antituberculeux sont sous surveillance renforcée : Cyclosérine, Térizidone, Ethionamide, Capréomycine, Délamanide, Bedaquiline ^{[64], [118]}. La surveillance renforcée permet d'obtenir des données complémentaires en vie réelle concernant le médicament. Une vigilance s'impose alors dans la détection de tout effet indésirable pour tout médicament et encore plus pour ces médicaments à statut particulier ^[119].

3.1.3. Prise en charge des EI

a) Prévenir le prescripteur

Lorsque le patient informe le pharmacien d'un effet indésirable lié à son traitement médicamenteux, il convient d'appeler le prescripteur afin que celui-ci détermine la conduite à tenir quant à l'arrêt, la poursuite ou la modification du traitement. Le médecin peut également déterminer les actions nécessaires à la prise en charge de l'effet indésirable.

b) Déclarer les EI

Tout pharmacien est responsable de la pharmacovigilance. De fait, toute suspicion d'effet indésirable imputable à un médicament doit être déclarée (article R5121-151 du CSP) ^[120]. Il est responsable des éléments suivants :

- Le signalement des effets indésirables y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus ou d'erreur médicamenteuse
- Le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation des informations transmises par le patient dans un but de prévention ou de réduction des risques et au besoin pour prendre des mesures appropriées.
- La réalisation de toutes les études ou travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et des produits de santé.

Le pharmacien déclare **immédiatement** tout effet indésirable suspecté, dont il a connaissance au centre régional de pharmacovigilance (article R5121-161 du CSP) ^[121].

La déclaration d'un ou de plusieurs effets indésirables se réalise sur le site : www.signalement-sante.gouv.fr. Les professionnels de santé sont réglementairement concernés mais les patients peuvent également déclarer les effets indésirables ^[119].

c) Prise en charge de l'effet indésirable

Le pharmacien peut conseiller et dispenser un traitement symptomatique lorsque l'effet indésirable le permet.

En cas d'effet indésirable grave, il convient d'orienter le patient vers le prescripteur pour que celui-ci puisse réaliser le diagnostic et prescrire les examens d'imagerie ou de biologie nécessaires.

3.2. Renouvellement exceptionnel

Selon l'article L5125-23-1 : " Dans le cadre d'un traitement chronique, (...), le pharmacien peut dispenser, dans le cadre de la posologie initialement prévue et dans la limite d'une seule boîte par ligne d'ordonnance, les médicaments nécessaires à la poursuite du traitement" ^[122].

4. Information du patient

4.1. Le programme d'éducation thérapeutique du patient

Selon la définition de l'OMS, l'éducation thérapeutique du patient "vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. L'éducation thérapeutique fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et de procédures hospitalières et des comportements liés à la santé et à la maladie." ^[123].

L'éducation thérapeutique du patient s'inscrit dans la démarche IMB (information – motivation – behavioural) décrite par l'OMS pour augmenter l'adhésion médicamenteuse ^[98]. L'information est un prérequis pour obtenir l'adhésion thérapeutique du patient mais celle-ci n'est pas suffisante et doit être associée à une motivation et une étude comportementaliste pour obtenir un changement comportemental du patient ^[98].

La démarche éducative se réalise en 4 étapes ^[123] :

- Elaborer un **diagnostic éducatif** : permet de connaître le patient, d'identifier ses besoins et ses attentes.
- Définir un **programme personnalisé** d'éducation thérapeutique pour formuler **avec** le patient les compétences à acquérir ou à mobiliser.
- Planifier et mettre en œuvre les **séances d'éducation thérapeutique** : les séances d'éducation thérapeutique peuvent être collectives et/ou individuelles. Chaque séance dure au minimum 30 à 45 minutes et permet d'apporter au patient les informations nécessaires à la bonne compréhension de sa maladie, à la nécessité de ses traitements et les habitudes de vie pour gérer la maladie au quotidien.
- Réaliser une **évaluation individuelle** pour faire le point avec le patient sur ce qu'il a compris, ce qu'il sait faire et ce qui lui reste à acquérir pour planifier les prochaines séances d'éducation thérapeutique.

L'éducation thérapeutique s'adresse à tout patient présentant une maladie chronique. Elle peut également concerner l'entourage du patient s'il le souhaite et si le patient souhaite impliquer son entourage dans la gestion de sa maladie ^[124].

4.2. Le programme d'éducation thérapeutique de la tuberculose

Dans le cadre de la tuberculose, l'équipe du CLAT 63 a rédigé un programme d'ETP validé par l'ARS en 2016 dont l'objectif est de développer les compétences d'autosoins et d'adaptabilité ^[125]. Le programme est différent selon le type de tuberculose (TM ou ITL), il se déroule comme suit :



Figure 13. Déroulement du programme ETP Tuberculose ^[125].

Le programme d'éducation thérapeutique du patient tuberculeux permet ^[125] :

- Une bonne adhésion générale
- Une limitation des perdus de vue avec une présence plus importante à la consultation du 12ème mois
- Une bonne tolérance générale au traitement antituberculeux
- Une amélioration du bien-être
- Une limitation des comorbidités avec un arrêt du tabac pour 50% des fumeurs et un arrêt de l'alcool pour 75% des patients en mésusage alcoolique avant le programme ETP

Le pharmacien d'officine peut s'inscrire dans un programme d'éducation thérapeutique à condition d'avoir suivi une formation de 40h qui est désormais inscrite dans le programme universitaire à la faculté de pharmacie de Lille. Il peut donc devenir un acteur principal dans la prise en charge complète du patient et être à l'initiative de ce programme d'ETP.

4.3. Entretiens d'information au patient et consultations d'adhésion

Lorsque le patient ne s'inscrit pas dans un programme d'ETP, l'information dispensée par le médecin concernant la maladie et le traitement n'est pas nécessairement suffisante pour une bonne adhésion du patient. Le guide tuberculose de médecins sans frontières recommande d'organiser des entretiens avec le patient ^[45] :

- En début de traitement : 2 entretiens centrés sur l'information du patient. Le premier pour donner l'information au patient, le second pour vérifier l'assimilation des informations données lors du premier entretien. Ceux-ci permettent de sensibiliser le patient aux risques d'effets indésirables et d'intolérance, ainsi que sur la conduite à tenir.
- En fin de phase d'attaque : explication du changement de traitement et de la durée prolongée de traitement. Lors de cet entretien il convient d'avertir le patient des dangers d'une interruption de traitement ou de mauvaise observance.
- A chaque consultation : évaluer et informer le patient pour favoriser l'adhésion.

Le médecin ne revoit pas systématiquement le patient chaque mois alors que le pharmacien le voit à chaque renouvellement de traitement. C'est à ce dernier de vérifier la bonne prise du traitement, les effets indésirables potentiellement survenus et de répondre aux interrogations du patient.

4.4. Bilan partagé de médication

Les bilans partagés de médication sont pris en charge par l'assurance maladie uniquement pour les patients âgés de plus de 65 ans souffrant d'une affection de longue durée ou pour tout patient de plus de 75 ans dont le traitement comprend au moins 5 molécules prescrites pour une durée consécutive supérieure ou égale à six mois ^[126]. Le bilan de médication est réalisé par le pharmacien, en collaboration avec le patient et l'équipe de soins ^[116].

Le bilan de médication permet ^{[112], [116], [127]} :

- Une analyse pharmaceutique des traitements du patient par le pharmacien afin d'optimiser l'impact clinique des médicaments et de réduire les effets indésirables liés à la thérapeutique.
- D'évaluer la connaissance par le patient de son traitement, de rechercher l'adhésion thérapeutique du patient et l'aider à s'approprier son traitement.
- De renforcer les rôles de conseil, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès des patients.
- De recenser les effets indésirables et d'identifier les interactions avec les autres traitements (sur prescription médicale ou non)

A la suite du bilan de médication, le pharmacien peut remettre au patient un plan pharmaceutique personnalisé (PPP) ^[116]. Le PPP est une synthèse écrite des propositions ciblées à l'équipe de soins, sur des éléments identifiés nécessitant une révision du traitement ^[116]. Le pharmacien se doit de communiquer le bilan effectué au médecin prescripteur ^[112].

Dans le cadre de la tuberculose sensible, le traitement comporte, en général, 4 molécules prescrites pour une durée de 2 mois puis une bithérapie pour une durée de 4 mois, avec un critère d'âge patient-dépendant.

Les patients atteints de tuberculose ne remplissent pas toujours les critères restrictifs nécessaires à la rémunération du bilan partagé de médication. Le pharmacien peut réaliser un bilan partagé de médication selon son bon vouloir mais cet acte ne sera alors pas rémunéré, ce qui limite le nombre de pharmacien disposés à le faire en vue de l'investissement personnel et du temps que cela prend. Un autre dispositif d'accompagnement, rémunéré et valorisé, du patient est donc nécessaire.

4.5. Pharm'Observance

Depuis 2017, les pharmaciens de la région Provence-Alpes-Cote d'Azur (PACA), en lien avec la faculté de Marseille et l'URPS pharmaciens de la région PACA ont mis en place un programme d'entretiens thérapeutiques intitulé Pharm'Observance ^[128].

Le programme nécessite un diplôme d'études supérieures universitaires proposé par la faculté de pharmacie de Marseille, ouvert aux pharmaciens de la filière officine ^[128].

Ce dispositif est actuellement financé par l'ARS PACA et les fonds propres de l'URPS PACA ^[129]. A terme, une prise en charge de ce programme par la caisse nationale d'assurance maladie est envisagée.

Le principe est similaire à celui du bilan partagé de médication mais permet une inclusion plus large des patients, sans critère restrictif ^[128]. Il s'agit d'aider les patients et leurs aidants à comprendre et gérer les traitements.

Ce programme repose sur des actions d'éducation thérapeutique ciblées, réalisées par le pharmacien d'officine, dans un espace de confidentialité, en lien avec le médecin traitant et le pharmacien hospitalier si nécessaire ^[129]. Il permet d'instaurer une relation de confiance entre le pharmacien et le patient, afin qu'il puisse exprimer librement ses doutes et interrogations et permet une implication du pharmacien dans la gestion quotidienne des traitements du patient ^[129].

En pratique, le programme nécessite la dispensation du traitement au patient et le ciblage du patient, la réalisation d'un bilan de médication puis la mise en place d'actions éducatives à titre d'informations, de connaissances et de compétences ^[129].

La tuberculose en tant qu'ALD nécessitant un traitement de plus de 6 mois s'inscrit parfaitement dans les critères pour réaliser le programme Pharm'Observance. Le déploiement à grande échelle de ce programme d'entretiens thérapeutiques permettrait une prise en charge facilitée et une plus grande inclusion des patients tuberculeux dans les programmes d'éducation thérapeutique.

La réussite du programme d'éducation thérapeutique nécessite une coopération et une relation privilégiée entre le pharmacien et son patient. Elle implique également une coopération de réseaux entre le pharmacien et les différents acteurs du parcours de soins du patient (médecin traitants, praticiens hospitaliers...). Il existe plusieurs dispositifs et moyens qui permettent un décroisement ville-hôpital et une meilleure information de chaque acteur de santé impliqué dans le parcours de soin du patient.

5. Dispositifs et moyens disponibles pour augmenter la coordination pluriprofessionnelle

5.1. Association avec le CLAT

La plupart des actions mises en œuvre par le Samusocial dans l'étude sur les populations les plus vulnérables^[109] sont désormais réalisées par le professionnel du CLAT référent du patient (ouvertures des droits, suivi et relance, motivation du patient...) ^[33]. Cependant, certaines missions réalisées dans cette étude restent encore à pourvoir telles que la préparation des piluliers, le recueil des effets indésirables, les relances à un mois du traitement...^[109]. Toutes ces missions, bien que distinctes, restent imbriquées dans la prise en charge globale du patient.

Le pharmacien d'officine, pourrait, avec l'accord du patient, travailler en étroite collaboration avec le professionnel référent du CLAT et le patient pour veiller à la mise en place de l'ensemble des missions.

5.2. Pharmacien correspondant

La loi hôpital-patient-santé-territoire (HPST) de 2009, a défini le rôle de pharmacien correspondant. L'article L5125-1-1 a défini en son paragraphe 7 que les pharmaciens d'officine "peuvent, (..), être désignés comme correspondants au sein de l'équipe de soins par le patient. A ce titre, ils peuvent (..) renouveler périodiquement des traitements chroniques, ajuster, au besoin, leur posologie et effectuer des bilans de médicaments destinés à en optimiser les effets"^[130].

Le décret n°2021-685 du 28 mai 2021 détermine la mise en place du rôle de pharmacien correspondant.

Le patient désigne le pharmacien correspondant auprès de l'assurance maladie. Celui-ci est le titulaire de l'officine mais il peut, avec l'accord du patient, être suppléé par son adjoint. Pour pouvoir être désigné, le pharmacien doit appartenir à la même structure d'exercice coordonnée que le médecin traitant. Il relève au pharmacien d'informer le médecin traitant de sa désignation. Le médecin traitant doit mentionner son autorisation sur l'ordonnance, concernant le renouvellement et les adaptations posologiques réalisables par le pharmacien correspondant^[131].

Lors du Ségur de la santé (juin 2020), le Conseil National de l'ordre des pharmaciens a proposé d'étendre la mission de pharmacien correspondant aux pharmaciens n'exerçant pas dans une structure d'exercice coordonnée^[132]. En effet, lors de la première vague de la crise sanitaire de la Covid-19, l'arrêté du 23 mars 2020 permettait aux pharmaciens d'assurer le renouvellement des traitements chroniques pour les patients stabilisés. Les pharmaciens ont su assurer cette mission en toute sécurité pour le patient. Cette proposition n'est pour le moment pas acceptée, mais ouvre la perspective de la désignation d'un pharmacien correspondant par chaque patient, en vue de faciliter et fluidifier le parcours de soins du patient^[132].

Les messageries sécurisées et le dossier médical partagé facilitent l'information aux médecins traitants pour l'accord de renouvellements et les modifications éventuelles de posologies nécessaires. Lorsque le pharmacien renouvelle le traitement ou le modifie, il l'inscrit dans le dossier pharmaceutique du patient (s'il existe)^[112].

5.3. Dossier Pharmaceutique et Mon Espace Santé

Chaque citoyen français disposant d'une carte d'assurance maladie peut se voir proposer l'ouverture de son Dossier Pharmaceutique (DP). Le dossier pharmaceutique permet de recenser tous les médicaments délivrés au cours des quatre derniers mois, cette durée est prolongée à 21 ans pour les vaccins et à 3 ans pour les médicaments biologiques ^[133].

Le dossier pharmaceutique est accessible par tout pharmacien muni de sa carte de professionnel de santé et de la carte vitale du patient. Actuellement, 99,9% des officines sont connectées au DP ^[134] contre seulement 17,2% de PUI conventionnées ayant accès au DP ^[135]. L'ordre des Pharmaciens met en œuvre le déploiement du DP dans les PUI, permettant d'améliorer la coordination des soins et de faciliter le décloisonnement ville-hôpital ^[136].

L'accès au DP est particulièrement utile dans le service de rétrocession, où il permet d'analyser les interactions possibles entre les médicaments prescrits en ville qui n'apparaissent le plus souvent pas sur la prescription pour le service de rétrocession et les médicaments délivrés par la PUI ^[137]. L'accès au DP par les PUI permet également l'alimentation du DP, ce qui favorise le partage d'informations. Ce double accès au DP par les officines et les PUI est particulièrement utile pour les tuberculoses multirésistantes, où certains médicaments ne sont pas disponibles en ville (Bédaquilline, Linézolide, Clofazimine ...) ^[64]. Lors de la délivrance de médicaments par le service des rétrocessions au CHU de Lille, il y a désormais alimentation du DP grâce au logiciel FAST et analyse d'interactions à l'aide du Thériaque ou du Vidal. Cette connexion au DP permet de sécuriser la délivrance, en permettant une analyse de l'ensemble de la prescription et des traitements concomitants du patient ^[137].

Pour les patients ne disposant pas de carte vitale, ne possédant pas de DP ou pour les pharmacies à usage intérieur n'ayant pas accès au DP, il existe également le dossier médical partagé (DMP) qui est accessible par tout professionnel de santé, après accord du patient ^[138]. Le DMP contient l'historique de soins des 12 derniers mois (alimentation automatique par l'Assurance Maladie), il peut également contenir les antécédents médicaux du patient (pathologies, allergies, chirurgies...), les résultats d'examens d'imagerie ou de biologie, les comptes rendus d'hospitalisations, les coordonnées des proches à prévenir en cas d'urgence ainsi que les directives anticipées pour la fin de vie ^[138]. Il s'avère être une source d'information primordiale pour l'ensemble des professionnels qui prennent en charge le patient et facilite le décloisonnement ville-hôpital, en rassemblant l'ensemble des informations dans un même dossier accessible par tout professionnel de santé.

Le dossier médical partagé se trouve depuis 2022 dans le service « Mon Espace Santé » qui contient le DMP mais également une messagerie sécurisée, un agenda santé et de multiples applications pour que le patient puisse gérer au mieux la prise en charge de sa santé ^[138].

L'accès au dossier pharmaceutique et/ou au dossier médical partagé par les praticiens hospitaliers facilite également une autre activité de coopération interprofessionnelle qu'est la conciliation médicamenteuse ^[139]. Le DP et DMP peuvent en effet être utilisés comme une source supplémentaire d'informations pour la bonne réalisation de la conciliation médicamenteuse ^[139].

5.4. Conciliation médicamenteuse

La conciliation médicamenteuse s'inscrit dans la démarche de pharmacie clinique à l'hôpital ^[116]. Cette action de pharmacie clinique nécessite une relation privilégiée entre l'hôpital et la ville ^[140]. Il est primordial que l'hôpital implique les professionnels de santé de ville pour une bonne réussite de la conciliation médicamenteuse ^[140].

La **conciliation médicamenteuse d'entrée** a pour but d'éviter les erreurs médicamenteuses et d'assurer un suivi des traitements médicamenteux pris au domicile du patient ^[140]. A l'aide du DP, du pharmacien d'officine et/ou du médecin traitant et d'un entretien avec le patient, elle permet d'élaborer un bilan médicamenteux qui sera analysé et comparé avec l'ordonnance en cours du patient ^[116]. Les divergences sont alors analysées et évaluées. L'ensemble des traitements médicamenteux seront ajustés pour une prise en charge globale et adaptée lors de l'hospitalisation. Elle permet une meilleure prise en charge du patient lors de son hospitalisation ^[116].

La **conciliation médicamenteuse de sortie** consiste en l'envoi d'une fiche de conciliation signée par le pharmacien hospitalier détaillant les traitements médicamenteux, leurs évolutions ainsi que les raisons des changements au cours de l'hospitalisation. Celle-ci est envoyée via une messagerie sécurisée aux médecins traitants et pharmaciens d'officine ^[138]. Cette démarche s'inscrit dans la proposition n°22 du Ségur de la santé où la sortie hospitalière serait organisée, en prévoyant la désignation par le patient de l'officine dispensatrice du traitement de sortie ^[132].

Qu'elle soit d'entrée ou de sortie, la conciliation médicamenteuse implique le pharmacien d'officine et nécessite un dialogue entre la ville et l'hôpital. Dans le cadre de la tuberculose, la conciliation médicamenteuse de sortie et l'envoi de l'ordonnance au pharmacien d'officine **préalablement** à la sortie du patient permet la commande par le pharmacien des médicaments nécessaires au traitement qui ne sont pas des médicaments courants à l'officine et pas toujours disponible sans commande préalable.

5.5. Coopération pharmacien clinicien et pharmaciens d'officine

La conciliation médicamenteuse implique une coopération entre les pharmaciens cliniciens à l'hôpital et les pharmaciens officinaux. Cette coopération pourrait aller plus loin avec l'élaboration d'un protocole de soins dans le cadre de la tuberculose.

Le traitement de la tuberculose est initié à l'hôpital. Le patient est hospitalisé jusqu'à négativation des crachats mais lors de sa sortie le patient tuberculeux nécessite encore un traitement de 5 à 6 mois en moyenne. Comme indiqué précédemment, le pharmacien clinicien de l'hôpital peut contacter le pharmacien d'officine pour l'informer du traitement afin de s'assurer de la disponibilité et de la bonne continuité thérapeutique. Cette prise de contact pourrait également comporter une synthèse d'information pour le pharmacien d'officine sur le type de tuberculose, le traitement mis en place ainsi que les informations déjà délivré au patient. A la suite de cet échange, le pharmacien clinicien pourrait transmettre le compte rendu de sortie via une messagerie sécurisée.

Après analyse du compte rendu, on pourrait imaginer une coopération entre le pharmacien clinicien et le pharmacien d'officine. Ils pourraient alors devenir acteurs communs de la prise en charge du patient tuberculeux.

Les entretiens proposés dans les programmes d'éducation thérapeutiques ou dans les bilans partagés de médicaments pourraient être fait en collaboration. Le pharmacien d'officine peut recevoir le patient dans son espace de confidentialité et contacter le pharmacien clinicien via une visioconférence afin de réaliser les entretiens à deux professionnels de santé.

Les entretiens pharmaceutiques font déjà parties intégrantes du travail des pharmaciens cliniciens et sont en développement pour les officinaux. Au CHU de Lille, les patients tuberculeux disposent déjà de plusieurs entretiens d'informations au cours de leur hospitalisation.

Des entretiens collaboratifs permettraient une information plus large pour le patient, le praticien hospitaliers pouvant parfois répondre à des questions auxquels n'a pas de réponse l'officinal et inversement.

CONCLUSION

La tuberculose est toujours une maladie d'actualité aujourd'hui en France. Bien que la France soit un pays de faible endémie tuberculeuse ^[5], les flux migratoires notamment en provenance de l'Afrique Sub-saharienne ou de l'Europe de l'Est augmentent les cas de tuberculose en France. Une formation de l'ensemble des professionnels de santé à cette maladie complexe est nécessaire.

La tuberculose est une infection bactérienne causée par *Mycobacterium tuberculosis* le plus souvent, dont le traitement nécessite une combinaison d'antituberculeux pour une durée de 6 mois minimum pouvant entraîner de nombreux effets indésirables. En ce qui concerne la tuberculose sensible, après l'isolement respiratoire, le traitement est ambulatoire et disponible en ville. Le pharmacien d'officine a alors un rôle primordial dans la prise en charge des patients atteints de tuberculose.

Son rôle comprend la dispensation pharmaceutique et tout ce qu'elle implique (analyse de l'ordonnance, informations et dispensation des médicaments) mais également la gestion des effets indésirables. Néanmoins son rôle va bien au-delà, le pharmacien d'officine doit répondre aux interrogations du patient et il est le garant de son adhésion médicamenteuse. Celle-ci ne peut s'obtenir sans une relation de confiance entre le pharmacien et le patient.

La relation de confiance nécessite des entretiens thérapeutiques avec le patient afin de lui expliquer la nécessité et l'objectif de son traitement, les modalités de prises (en tenant compte du mode de vie du patient), la prévention des effets indésirables ainsi que les examens biologiques nécessaires. Ces entretiens demandent du temps et ne sont aujourd'hui, encore, toujours pas valorisées par une rémunération correcte des pharmaciens d'officine. Il est primordial que des programmes tels que Pharm'observance se développent à grandes échelles et obtiennent un remboursement par la caisse nationale d'assurance maladie afin d'assurer une prise en charge optimale pour l'ensemble des patients atteints de tuberculose en France.

Le pharmacien clinicien, à l'hôpital, réalise également des entretiens avec les patients atteints de tuberculose. Une coopération entre pharmaciens d'officine et pharmaciens cliniciens pourraient optimiser la prise en charge globale du patient. Une étude sur le nombre de perdus de vues et de fin de traitement pourrait justifier de l'intérêt d'un protocole de soin entre pharmaciens pour la prise en charge de la tuberculose. De plus, une réussite dans le domaine de la tuberculose pourrait mener à une extension pour toutes pathologies chroniques où le patient nécessite des soins hospitaliers et ambulatoires. Cela permettra alors de valoriser le travail des pharmaciens dans le cadre de l'information thérapeutique et favorisera le décloisonnement ville-hôpital, nécessité absolue dans une bonne prise en charge thérapeutique du patient.

ANNEXES

Annexe 1. Précautions complémentaires «AIR». INRS

PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION DES INFECTIONS EN MILIEU DE SOINS



PRÉCAUTIONS STANDARD

PRÉCAUTIONS COMPLÉMENTAIRES « AIR »

PRÉCAUTIONS COMPLÉMENTAIRES « CONTACT »

PRÉCAUTIONS COMPLÉMENTAIRES « GOUTTELETTES »



D'APRÈS LES RECOMMANDATIONS ET AVEC LA PARTICIPATION DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HYGIÈNE HOSPITALIÈRE

Les précautions complémentaires « air » sont à appliquer, **en complément des précautions standard (PS)**, pour tout patient suspect ou atteint d'une pathologie transmissible par aérosols telle que tuberculose, rougeole, varicelle...

LES DIFFÉRENTES MESURES

Chambre individuelle

- ▶ **Porte fermée.**
- ▶ Chambre idéalement en pression négative.
- ▶ Ventilation suffisante:
 - Ventilation mécanique avec au minimum 6 renouvellements horaires de l'air, sans recyclage.
 - En l'absence de ventilation mécanique, aération biquotidienne de la chambre (au moins 15 minutes à chaque fois) par ouverture des fenêtres, porte fermée.
- ▶ Interventions dans la chambre regroupées pour limiter les ouvertures de porte.

⚠ Les sorties du patient de sa chambre sont limitées au strict nécessaire.

- ▶ Limiter les déplacements aux plateaux techniques (sans qu'il y ait perte de chance).
- ▶ Si consultation : ne pas faire séjourner le patient en salle d'attente et diminuer le temps de prise en charge.

À noter : Les gestes générant des aérosols (kinésithérapie respiratoire ou fibroscopie bronchique) doivent être évités dans la mesure du possible.

Port de masque

- ▶ **SOIGNANT** : port d'un appareil de protection respiratoire (APR) FFP2 adapté à la morphologie du visage avant l'entrée dans la chambre, même si le patient est sorti de la chambre
 - Vérifier son bon ajustement en réalisant un *fit check* à chaque utilisation.
 - Retirer l'APR après être sorti de la chambre, une fois la porte refermée.
 - L'éliminer dans les déchets assimilés aux ordures ménagères (DAOM).
 - Réaliser ensuite une friction hydroalcoolique (FHA).

⚠ Un APR doit être porté également par toute autre personne entrant dans la chambre (visiteur, agent de nettoyage, personnel technique...).

- ▶ **PATIENT** : port d'un masque chirurgical
 - Dès l'entrée à l'hôpital, notamment aux urgences.
 - En consultation.
 - Systématiquement, s'il doit quitter sa chambre.

⚠ Ces mesures seront levées en accord avec le médecin lorsque la période de contagiosité sera jugée terminée.

En complément, appliquer systématiquement les précautions standard.

VOIR FICHE PRÉCAUTIONS STANDARD

Respecter tout particulièrement les mesures d'hygiène respiratoire : en particulier, faire porter un masque à toute personne (résident, malade, visiteur, professionnel, intervenant extérieur...) présentant des symptômes de type toux/expectoration.

EN CAS DE RETARD OU DE NON-RESPECT DANS LA MISE EN PLACE DE CES MESURES POUR UN PATIENT DONT LA CONTAGIOSITÉ A ÉTÉ CONFIRMÉE

- ▶ Rechercher et identifier les sujets contacts du cas (autres patients, personnel...) s'il y a eu un risque d'exposition.
- ▶ Prendre en charge les professionnels exposés (voir base de données Eficatt sur inrs.fr).



PRÉCAUTIONS STANDARD

PRÉCAUTIONS COMPLÉMENTAIRES « CONTACT »

PRÉCAUTIONS COMPLÉMENTAIRES « GOUTTELETTES »

PRÉCAUTIONS COMPLÉMENTAIRES « AIR »

 D'APRÈS LES RECOMMANDATIONS ET AVEC LA PARTICIPATION DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HYGIÈNE HOSPITALIÈRE

Les précautions standard (PS) constituent la base de la prévention de la transmission de micro-organismes. Elles doivent être appliquées par tous les professionnels de santé pour tout soin, en tout lieu, et pour tout patient, quel que soit son statut infectieux.

Préalable

- Avoir les avant-bras dégagés.
- Avoir les ongles courts, sans vernis, faux ongles ou résine.
- Ne pas porter de bijou (bracelet, bague, alliance, montre).
- Porter une tenue professionnelle propre, adaptée et dédiée à l'activité pratiquée.

Hygiène des mains

- Avant un contact avec le patient.
- Avant un geste aseptique (soin propre ou acte invasif).
- Après un soin contaminant (risque d'exposition à un produit biologique d'origine humaine).
- Après un contact direct avec le patient.
- Après un contact avec l'environnement immédiat du patient.

La friction hydroalcoolique (FHA) est la technique de référence en l'absence de souillure visible.

En cas de mains visiblement souillées ou de contact accidentel avec des produits biologiques, procéder à un lavage simple à l'eau et au savon.

Port de gants

- S'il y a un risque de contact avec du sang ou tout autre produit d'origine humaine, avec les muqueuses ou avec la peau lésée du patient.
- Lors des soins en cas de lésion cutanée des mains du soignant.
- Mettre les gants juste avant le geste, les retirer et les jeter immédiatement après la fin du geste. Changer les gants entre deux patients, et pour un même patient lorsque l'on passe d'un site contaminé à un site propre.

Protection de la tenue

- Tablier imperméable à usage unique lors de tout soin souillant ou mouillant ou exposant à un risque de projection ou d'aérosolisation de produit biologique d'origine humaine.
- Surblouse imperméable à manches longues à usage unique en cas d'exposition majeure aux produits biologiques d'origine humaine.
- Mettre la protection juste avant le geste et l'éliminer immédiatement à la fin d'une séquence de soins et entre deux patients.

Port de masque

- Port d'un masque chirurgical antiprojection avec des lunettes de sécurité ou d'un masque à visière en cas de risque de projection ou d'aérosolisation d'un produit biologique d'origine humaine.
- Port d'un masque chirurgical dans le cadre des mesures d'hygiène respiratoire (cf. encadré).

Mesures d'hygiène respiratoire

→ Faire porter un **masque** chirurgical à toute personne (patient, résident, visiteur, professionnel de santé, intervenant extérieur, aidant...) présentant des symptômes respiratoires de type toux, ou expectoration.

→ Utiliser un **mouchoir** à usage unique pour couvrir le nez et la bouche lors de toux ou d'éternuement et le jeter immédiatement après usage. En l'absence de mouchoir, tousser ou éternuer au niveau du coude ou en haut de la manche plutôt que dans les mains.

→ Réaliser une **hygiène des mains** après contact avec des sécrétions respiratoires ou des objets contaminés. Ne pas toucher les muqueuses (yeux, nez, bouche) avec des mains contaminées.

SUITE →

○ PRÉCAUTIONS STANDARD [SUITE]

PRÉCAUTIONS COMPLÉMENTAIRES « CONTACT »

PRÉCAUTIONS COMPLÉMENTAIRES « GOUTTELETTES »

PRÉCAUTIONS COMPLÉMENTAIRES « AIR »

Prévention des accidents avec exposition au sang ou aux produits biologiques d'origine humaine (AES)

Porter des gants de soins s'il y a un risque de contact avec du sang ou tout autre produit biologique, notamment à l'occasion de soins utilisant un objet perforant.

⚠ Certaines situations peuvent nécessiter des précautions complémentaires : port de deux paires de gants notamment pour les opérateurs au bloc opératoire, port de sous-gants résistant aux coupures pour les gestes particulièrement à risque, notamment en anatomo-pathologie...

Utiliser de préférence du matériel à usage unique.

Utiliser les dispositifs médicaux de sécurité mis à disposition.

Après usage du matériel piquant ou coupant :

→ ne jamais recapuchonner, ne pas plier ou casser, ne pas désadapter à la main les aiguilles ;

→ jeter immédiatement, sans manipulation et sans dépose intermédiaire, les aiguilles et autres instruments piquants ou coupants (y compris lors de l'utilisation de matériel sécurisé) dans un conteneur pour objets perforants adapté, situé au plus près du soin, dont l'ouverture est facilement accessible, et en ne dépassant pas le niveau maximal de remplissage ;

→ en cas d'utilisation de matériel réutilisable, le manipuler avec précaution et procéder rapidement à son nettoyage et à sa désinfection.

Lorsqu'il y a un risque de projection de sang ou de produits biologiques potentiellement contaminants, porter une tenue adaptée (masque chirurgical antiprojection complété par des lunettes ou masque à visière, surblouse...).

Transporter les prélèvements biologiques, le linge et les instruments souillés par du sang ou des produits biologiques dans des emballages étanches fermés, y compris à l'intérieur de l'établissement.

Définir une conduite à tenir en cas d'accident avec exposition au sang, accessible à tous les intervenants dans les lieux de soins.

Gestion des excréta

Porter des équipements de protection individuelle (gants de soin, protection de la tenue) et respecter l'hygiène des mains lors de la gestion des excréta (urines, selles, vomissures).

Éviter les procédures manuelles de vidange et d'entretien des contenants et proscrire leur rinçage (ni douche, ni douchette) en raison du risque d'aérosolisation...

Gestion de l'environnement

Manipuler avec des équipements de protection individuelle (EPI) adaptés tout matériel (dispositif médical, linge, déchets...) visiblement contaminé par du sang ou tout autre produit biologique d'origine humaine.

Évacuer le linge sale et les déchets au plus près du soin, dans un sac fermé et selon la filière adaptée.

Pour les matériels ou dispositifs médicaux réutilisables :

→ avant utilisation, vérifier que le matériel a subi une procédure d'entretien appropriée au niveau requis (non critique, semi-critique, critique) ;

→ après utilisation, nettoyer et/ou désinfecter le matériel avec une procédure appropriée.

Procéder au nettoyage et/ou à la désinfection de l'environnement proche du patient (table de chevet, lit...), des surfaces fréquemment utilisées (poignées de porte, sanitaires...), ainsi que des locaux (sols, surfaces) selon des procédures et fréquence adaptées.

VOIR LES TROIS FICHES PRÉCAUTIONS COMPLÉMENTAIRES

« CONTACT »

« GOUTTELETTES »

« AIR »

Annexe 3. Fiche de déclaration obligatoire

Fiche de déclaration initiale de la tuberculose

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:	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 : M 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 : Oui Non Inconnu

Profession de caractère sanitaire ou social : Oui Non Inconnu

Si oui, préciser : Etablissement de santé En contacts avec enfants de < 15 ans (crèche, maternelle...) Autres

Résidence en collectivité : Oui Non Inconnu

Si oui, laquelle : Etablissement d'hébergement pour personnes âgées Etablissement pénitentiaire

Centre d'hébergement collectif (foyer social, de travailleur...) Autre, préciser

Sans domicile fixe : Oui Non Inconnu

Contexte du diagnostic Recours spontané au système de soins Enquête autour d'un cas Dépistage (ciblé)

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 Oui Non

Refus de traitement Oui Non

Autre Oui Non Si oui, précisez :

Antécédents

Antécédents de tuberculose maladie traitée par antituberculeux : Oui Non Inconnu

Si oui, année du dernier traitement (AAAA) : / / /

Si enfant/jeune de moins de 18 ans :

Vaccination BCG Oui Non Inconnu

Année de la dernière vaccination (AAAA) : / / /

Présence d'une cicatrice vaccinale : Oui Non

En cas d'infection tuberculeuse latente : Résultat de l'IDR : Positif Négatif Non fait (voir ci-dessus pour la définition d'une IDR positive)

Résultat du test IGRA : Positif Négatif Non fait

Localisation(s) de la tuberculose (si plusieurs localisations, cocher toutes les cases correspondantes)

Pulmonaire Neuro-méningée Génito-urinaire

Pleurale Ganglionnaire extrathoracique Miliaire (micronodules radiographiques diffus pulmonaires)

Ganglionnaire intra thoracique Ostéo-articulaire Autre, précisez :

Immunodépression

Pas d'immunodépression

Traitement immunosuppresseur : corticoïde anti-TNF Autre

Autre cause d'immunodépression : greffe d'organe Insuffisance rénale chronique Diabète Silicose Cancer Autre

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) : Positif Négatif Inconnu Non fait

Culture : Positive Négative Inconnue En cours Non faite

PCR : Positive Négative Non faite

Prélèvement non respiratoire

Examen microscopique (Baar) ou histologique : Positif Négatif Inconnu Non fait

Culture : Positive Négative Inconnue En cours Non faite

PCR : Positive Négative Non faite

Détection de résistance aux antibiotiques en début de traitement

Test génotypique : Résistance à la rifampicine : Oui Non Inconnue Résistance à l'isoniazide : Oui Non Inconnue

Antibiogramme phénotypique : Résistance à la rifampicine : Oui Non Inconnue Résistance à l'isoniazide : Oui Non 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

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

Maladie à déclaration obligatoire  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 tuberculis, 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)

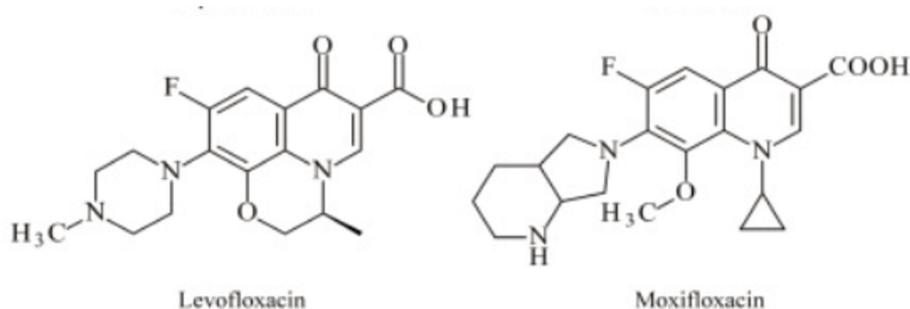
Annexe 4. Fluoroquinolones utilisées en deuxième intention dans le traitement de la tuberculose

Selon les recommandations de l’OMS, la moxifloxacine ou la lévofloxacine doivent être incluses dans le traitement des patients présentant une tuberculose multirésistante sous les schémas plus longs [55]. Toujours selon les recommandations de l’OMS, la lévofloxacine est la fluoroquinolone de premier choix dans le schéma thérapeutique antituberculeux chez l’adulte du fait d’un risque cardiotoxique plus faible que la moxifloxacine [55]. En revanche, chez les enfants, la moxifloxacine est à privilégier, en raison des troubles musculosquelettiques induits par la lévofloxacine dans les populations pédiatriques [45].

Les fluoroquinolones exercent une action **bactéricide** rapide par inhibition de la synthèse et de la réplication de l’ADN bactérien par action sur les topoisomérases II et IV [64],[74],[75].

Toutes les fluoroquinolones augmentent le risque de tendinite, jusqu’à une rupture tendineuse (exceptionnellement). Ces tendinites peuvent survenir dès les premières 48h du traitement, le risque persiste jusqu’à plusieurs mois après l’arrêt du traitement. Ce risque est d’autant plus important chez les sujets de plus de 60 ans, chez les sportifs et/ou les patients traités par corticothérapie [64].

Il existe une importante photosensibilisation lors des traitements par fluoroquinolones. Cette photosensibilisation nécessite que le patient ne s’expose pas au soleil pendant toute la durée du traitement et jusqu’à 3 jours après l’arrêt du traitement [64].



Structure chimique de la moxifloxacine et de la lévofloxacine.

1. Lévofloxacine

La lévofloxacine est désormais générique. Le Tavanic® est encore disponible sous forme de comprimés dosés à 500mg ou de solution pour perfusion concentrée à 5mg/ml (disponible uniquement en PUI) [64].

La posologie est de 750 à 1000 mg/j en une prise chez les enfants de plus de 30kg et les adultes. La posologie pédiatrique est de 15 à 20mg/kg/j répartie en 2 prises par jour chez les enfants dont l’âge est compris entre 6 mois et 5 ans et de 10mg/kg/j en une prise unique journalière chez les enfants de plus de 5 ans [45],[64].

Il convient d’adapter la posologie de lévofloxacine en cas d’altération de la fonction rénale, avec réduction de la posologie et de la fréquence d’administration [64].

La lévofloxacine peut entraîner un allongement de l’intervalle QT. La prudence est de rigueur en cas d’utilisation [64].

- Chez les patients présentant un QT long congénital,
- En association avec un traitement connu pour allonger l'intervalle QT
- Chez les patients avec des troubles hydroélectrolytiques non corrigés (notamment hypokaliémie)
- En cas de pathologies cardiaques

2. Moxifloxacin

La moxifloxacin, de nom commercial Izilox® est désormais disponible chez les génériqueurs sous forme de comprimés dosés à 400 mg. Il existe également une forme injectable disponible uniquement en PUI ^[64].

Le groupement méthoxy (O-CH₃) ajouté en C8 renforce l'activité et permet de limiter la sélection de mutants résistants. Le groupement bicycloamine volumineux en C7 limite les mécanismes de résistance par efflux ^[64].

La posologie recommandée est de 400mg, soit un comprimé, par jour. Chez l'enfant de moins de 30 kg on recommande la posologie de 7,5 à 10mg/kg/j ^[45], ^[64].

La moxifloxacin est cardiotoxique ^[64]. Elle peut entraîner un allongement de l'intervalle QT. La moxifloxacin entraîne des contre-indications ^[64] :

- En association avec les médicaments torsadogènes,
- Chez les patients présentant un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT,
- Chez les patients présentant une hypokaliémie (non corrigée),
- Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque par réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche,
- En cas d'antécédents de troubles du rythme significatifs...

Il existe également un risque majoré de torsades de pointes en association avec les médicaments hypokaliémisants (interactions de type précaution d'emploi) ^[64]. La moxifloxacin doit être utilisée avec prudence chez les patients susceptibles d'avoir une augmentation de leur QT (femmes, personnes âgées, ischémie aiguë myocardique...) ^[64].

La moxifloxacin est également CI chez le patient présentant une insuffisance hépatique sévère ou un taux de transaminases 5 fois supérieur à la norme ^[64]. Des cas d'hépatites fulminantes ont été décrits lors des traitements par moxifloxacin. Le patient doit consulter son médecin dès l'apparition de signes d'hépatite fulminante tels qu'une asthénie rapide associée à un ictère, des urines foncées. Des tests de la fonction hépatiques seront alors réalisés ^[64].

Annexe 5. Bédaquiline (Sirturo®)

La bédaquiline doit être incluse dans les schémas plus longs contre la tuberculose multirésistante pour les patients âgés de 18 ans et plus ^[55]. La bédaquiline peut également être incluse dans les schémas contre la tuberculose multirésistante pour les patients âgés de 6 à 17 ans ^[55].

Un schéma thérapeutique plus court, entièrement oral, contenant de la bédaquiline d'une durée de 9 à 12 mois est recommandé chez les patients atteints de tuberculose multirésistante et résistante à la rifampicine confirmée qui n'ont pas été exposés au traitement avec des médicaments antituberculeux de deuxième intention pendant plus d'un mois et chez lesquels la résistance aux fluoroquinolones a été exclue ^[55].

En France, la bédaquiline est commercialisée sous la spécialité Sirturo® sous forme de comprimés dosés à 100mg. Le sirturo n'est pas disponible en ville, il n'est disponible qu'en PUI et dans les services de rétrocession ^[64].

La bédaquiline est une dyarylquinoline qui inhibe spécifiquement l'ATP synthase mycobactérienne. Cette inhibition du métabolisme énergétique entraîne des effets **bactéricides** sur les bacilles tuberculeux actifs (en réplication) ou quiescents ^[64].

La bédaquiline s'administre à une dose de 400mg par jour pendant 2 semaines au cours d'un repas puis 200mg trois fois par semaine au cours d'un repas pendant 22 semaines. La durée totale de traitement ne doit pas dépasser 24 semaines selon les RCP du Sirturo ^[64]. Pour autant d'après les études cliniques, l'utilisation de la bédaquiline au-delà de 6 mois n'induit pas de risque supplémentaire pour les patients qui bénéficient d'un suivi approprié ^[55]. Dans la population pédiatrique la posologie se fera selon le poids de l'enfant ^[64] :

Poids Corporel (P) en kg	Posologie recommandée	
	Semaine 1 et 2	Semaine 3 à Semaine 24
15 ≤ P < 20	160 mg une fois par jour	80 mg trois fois par semaine
20 ≤ P < 30	200 mg une fois par jour	100 mg trois fois par semaine
≥ 30	400 mg une fois par jour	200 mg trois fois par semaine

Sirturo doit être pris au cours d'un repas. L'alimentation augmente la biodisponibilité d'environ 2 fois. Les comprimés de 100mg doivent être avalés en entier avec de l'eau ^[64].

La bédaquiline peut augmenter l'intervalle QT. Un ECG doit être réalisé avant l'initiation du traitement et au minimum tous les mois ensuite. L'intervalle QT est susceptible d'augmenter en cas de facteurs de risque ^[64] :

- Co-administration avec d'autres médicaments susceptibles d'augmenter l'intervalle QT : délamanide, clofazimine et moxifloxacine notamment dans le cadre du schéma thérapeutique de la tuberculose
- Pathologies cardiaques préexistantes ou antécédents : insuffisance cardiaque, intervalle QT > 450 ms, antécédent personnel ou familial d'allongement congénital du QT, antécédents de torsades de pointes
- Antécédent d'hypothyroïdisme ou hypothyroïdisme en cours
- Hypokaliémie

En cas d'arythmie ventriculaire ou d'allongement du QT > 500 ms alors le traitement par la bédaquiline doit être arrêté.

La bédacuiline peut entraîner une augmentation des transaminases d'apparition lente et progressive au cours des 24 semaines de traitement. Les patients doivent être surveillés pendant toute la durée du traitement. Ce risque hépatique nécessite un bilan pré-thérapeutique puis mensuel durant le traitement. Toute anomalie supérieure à 5 fois la norme nécessite une adaptation posologique et/ou un arrêt de tout autre médicament hépatotoxique associé ^[64].

La bédacuiline expose également le patient à des effets indésirables de type gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées), des affections du système nerveux (céphalées, vertiges) et des arthralgies ou myalgies ^[64].

Annexe 6. Linézolide (Zyvoxid[®])

Il n'y a pas encore d'études et de preuves suffisantes sur l'intérêt de l'utilisation du linézolide, ainsi, le schéma entièrement oral recommandé en cas de tuberculose multirésistante ne contient pour le moment pas de linézolide, en France ^[55]. En cas de résistance confirmée ou fortement probable aux autres antituberculeux, le linézolide peut être utilisé pour traiter les cas de tuberculoses multirésistantes ^[55].

Le linézolide est commercialisé en France sous le nom commercial Zyvoxid[®]. Il est disponible uniquement en PUI sous forme de comprimés dosés à 600mg, de granulés pour suspension buvable ou de solution pour perfusion ^[64].

Le linézolide est un antibiotique de synthèse de la famille des oxazolidinones. Il inhibe la synthèse des protéines par fixation sur la partie 23S de la sous-unité 50S du ribosome bactérien. Cette fixation empêche la formation du complexe d'initiation fonctionnel 70S qui est un élément essentiel du processus de réplication de l'ADN ^[64].

Le linézolide doit être débuté par voie IV, il peut ensuite être relayé par voie orale. La biodisponibilité par voie orale est de près de 100%. La posologie chez l'adulte est de 600mg en une prise par jour. Chez l'enfant on recommande l'utilisation des granulés pour suspension orale à une posologie de 30mg/kg/j à répartir en 3 prises par jour. L'alimentation n'influe pas la biodisponibilité du linézolide ^[45], ^[64].

Il n'y a pas nécessité d'adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique. En cas de clairance de la créatinine < 30ml/min le patient est exposé à un taux dix fois plus fort des deux principaux métabolites du linézolide. Le linézolide devra donc être administré avec prudence chez ces patients ^[64].

Le linézolide peut entraîner des cas de myélosuppression (anémie, leucopénie, thrombocytopénie jusqu'à pancytopénie), les paramètres hématologiques se normalisent ensuite à l'arrêt du traitement. On recommande alors une surveillance étroite et régulière de la NFS dans le cadre de la tuberculose puisque le traitement durera plus de 14 jours. Cette surveillance hématologique devra être hebdomadaire ^[64].

Le linézolide inhibe la synthèse protéique mitochondriale, cela peut entraîner des effets indésirables tels qu'une acidose lactique, une anémie, une neuropathie périphérique et/ou optique ^[64]. Ces événements indésirables sont plus fréquents lorsque le traitement dure plus de 28 jours.

Lors de traitement concomitant avec des antidépresseurs à type ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), certains patients ont développé un syndrome sérotoninergique. Ainsi, le linézolide est contre-indiqué en association avec ces antidépresseurs ou d'autres médicaments susceptibles d'induire un syndrome sérotoninergique ^[64].

Des cas de neuropathies optiques et de névrites optiques (ainsi que de neuropathie périphérique) ont été décrits, évoluant parfois vers une perte de la vision. Le patient doit signaler tout trouble visuel afin de procéder rapidement à un examen ophtalmologique. Ce risque est d'autant plus important chez les patients traités par antituberculeux. Pour prévenir le risque de neuropathie il est possible de compléter en vitamine B6 ^[45], ^[64].

Le linézolide peut entraîner des colites et diarrhées associées à la prise d'antibiotique, des convulsions, des cas de candidoses orales et vaginales, des troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominale, constipation, dyspepsie), de l'insomnie, des céphalées, altération du goût (goût métallique) et des sensations vertigineuses ^[64].

Annexe 7. Clofazimine (Lamprène®)

La clofazimine peut être incluse dans le traitement des patients atteints de tuberculose multirésistante sous des schémas plus longs ^[45].

La clofazimine est commercialisée sous la spécialité Lamprène® disponible uniquement en PUI. Il existe deux dosages 50 et 100mg ^[64]. Initialement créée pour traiter *Mycobacterium leprae* (agent de la lèpre), la clofazimine s'est révélée efficace également sur *Mycobacterium tuberculosis* y compris pour les souches multirésistantes. Le lamprène® peut alors être utilisé pour le traitement des tuberculoses multirésistantes, en hors AMM ^{[55], [64]}.

La clofazimine exerce une action au niveau membranaire en particulier sur la chaîne respiratoire mitochondriale et sur le transport ionique. L'oxydation de la forme réduite de la clofazimine entraîne la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), en particulier le superoxyde et le peroxyde d'hydrogène, qui exercent une activité antimicrobienne. De plus, la clofazimine interagit avec les phospholipides membranaires, entraînant la production de lysophospholipides antimicrobiens qui favorisent le dysfonctionnement membranaire (anomalies de la recapture des ions potassium) ^[64].

La posologie est de 2 à 3 mg/kg/j chez les enfants de moins de 30kg et de 200 à 300mg/j pendant 2 mois puis 100mg/j chez les enfants de plus de 30 kg et les adultes. La dose journalière est administrée en prise unique ou biquotidienne. Il est recommandé de prendre la clofazimine au cours d'un repas ou avec un verre de lait afin d'obtenir une absorption maximale ^{[45], [64]}.

En cas de posologie élevée, une accumulation de clofazimine peut induire un dépôt dans la muqueuse intestinale à l'origine de troubles gastro-intestinaux tels que douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées ^[64]. L'accumulation de lamprène® est lente et se réalise en particulier à posologie élevée (200-300mg). C'est la raison pour laquelle une diminution de la posologie a lieu au bout de 2 mois de traitement. Une surveillance médicale étroite de la tolérance doit être mise en place. Si des troubles gastro-intestinaux surviennent pendant le traitement il faut réduire la dose ou espacer les prises ^{[45], [64]}.

Tout comme avec le traitement par rifampicine, le traitement par lamprène® peut entraîner une dyschromie de la peau, des muqueuses et des liquides biologiques. Ces éléments peuvent prendre une coloration rougeâtre à brun foncé. Cette coloration est réversible mais peut persister plusieurs mois ou années après l'arrêt du traitement ^[64].

Le Lamprène® est susceptible d'allonger l'intervalle QT, en particulier s'il est associé à d'autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT. Une prudence est requise en cas de traitement concomitant par bédaquiline, délamanide ou moxifloxacine. Des ECG réguliers doivent être réalisés ^[64].

Annexe 8. Cyclosérine et Térizidone

Selon les recommandations de l’OMS 2020, la cyclosérine ou la térizidone peuvent être incluses dans le traitement des patients atteints de tuberculose multirésistante sous des schémas plus longs ^[55]. Il s’agit de traitement de second choix pour le traitement de la tuberculose résistante.

➤ Cyclosérine

La cyclosérine n’est pas commercialisée en France, elle n’est disponible que sous autorisation d’accès compassionnel (AAC) sous forme de gélules dosées à 250 mg ^[77]. Les AAC remplacent les anciennes autorisations temporaires d’utilisation nominatives (ATUn) ^[78].

La cyclosérine est un antibiotique apparenté aux β -lactamines, elle bloque la synthèse du peptidoglycane, entraînant une perte de viabilité cellulaire. Elle a donc une action **bactéricide** ^[79].

La cyclosérine est donnée à la posologie de 250mg toutes les 12h les 2 premières semaines et peut ensuite atteindre jusqu’à 500mg toutes les 12h. Chez les enfants, on recommande une posologie de 10 à 20mg/kg/j à diviser en 2 prises journalières ^{[45], [79]}.

La cyclosérine est contre-indiquée en cas d’insuffisance rénale sévère. Un dosage sanguin du taux de cyclosérine doit être réalisé, toutes les semaines, chez les patients ayant une clairance à la créatinine < 60 ml/min. La posologie de la cyclosérine sera alors adaptée pour obtenir une cyclosérinémie en dessous de 30 μ g/ml ^[79].

La cyclosérine peut entraîner des réactions allergiques, des convulsions ou des troubles neurologiques (somnolence, psychose, confusion, dépression, céphalées, vertiges, paresthésies...). Dans l’un de ces cas il convient d’interrompre le traitement par cyclosérine ou de diminuer la posologie. Le patient ne doit pas consommer d’alcool pendant toute la durée du traitement car celui-ci entraîne une augmentation du risque de crise d’épilepsie ^[79].

➤ Térizidone

La térizidone n’est pas commercialisée en France, elle n’est disponible que sous AAC, sous forme de gélule dosée à 250mg ^[80].

La térizidone est une prodrogue de la cyclosérine, ainsi les recommandations concernant la cyclosérine s’appliquent également à la térizidone à posologie identique ^[81].

Annexe 9. Délamanide (Delyba[®])

Selon les nouvelles recommandations de 2020 sur le traitement de la tuberculose multirésistante de l'OMS, le délamanide ne doit être ajouté que pour compléter le schéma quand les médicaments des groupes A et B ne peuvent être utilisés ^[55].

Le délamanide est commercialisé en France sous la spécialité Delyba[®], il n'est pas disponible en officine, on ne le trouve qu'en PUI ^[64].

Le délamanide agit par inhibition de la synthèse des acides méthoxymycolique et cétomycolique (composants de la paroi cellulaire des mycobactéries). Il existe un risque de résistance au délamanide par mutation dans l'un des 5 gènes de la coenzyme F420. En revanche, il n'existe pas de résistance croisée avec les autres traitements antituberculeux ^[64].

La posologie du Delyba[®], chez l'adulte, est de 100mg 2x/j. Chez les enfants de moins de 50kg et de plus de 30 kg, la posologie est de 50mg 2 fois par jour. Chez les enfants de moins de 30kg, la sécurité n'a pas encore été démontrée, dans tous les cas, le délamanide ne peut pas être utilisé chez les enfants de moins de 3ans. Le Delyba[®] doit être pris au cours du repas ^[45], ^[64].

Selon le RCP du délamanide, son utilisation ne devrait pas excéder une durée de 6 mois (24 semaines) ^[64].

Un allongement de l'intervalle QT est possible au cours du traitement. Cela survient d'une manière lente durant les 6 à 10 premières semaines de traitement puis il se stabilise ensuite. Cet allongement est en lien avec la formation du DM-6705 (principal métabolite du délamanide). L'albumine et le CYP3A4 régulent la formation de ce DM-6705 ^[64]. Par conséquent, il conviendra de corriger toute hypoalbuminémie avant de débiter le traitement. Le Delyba[®] doit être administré avec prudence chez les patients connus pour avoir un allongement de l'intervalle QT, des troubles du rythme ou prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ^[64].

Un allongement du QT supérieur à 60ms a toujours été associé à une prise concomitante de fluoroquinolones. Ainsi, si le traitement antituberculeux associe fluoroquinolone et délamanide, une surveillance accrue des ECG devra être réalisée ^[64].

Le délamanide provoque fréquemment des troubles digestifs (nausées, vomissements, gastrites, perte d'appétit), des troubles neurologiques (céphalées, insomnies, vertiges, acouphènes, asthénie), des troubles électrolytiques (hypokaliémie) ^[64].

Annexe 10. Imipénème-Cilastatine (Tienam®) ou Méropénème (Meronem®)

L'imipénème-cilastatine ou le méropénème peuvent être inclus dans le traitement des patients atteints de tuberculose multirésistante sous des schémas plus longs [55]. Ils sont administrés avec de l'acide clavulanique. L'acide clavulanique n'est disponible qu'en combinaison avec de l'amoxicilline [64].

➤ Imipénème-cilastatine

L'imipénème-cilastatine de nom commercial Tienam® est désormais générique. Il n'existe que sous forme de poudre pour solution pour perfusion IV aux dosages de 500mg/500mg ou 250mg/250mg [64].

L'imipénème est un carbapénème (famille des β -lactames). Il exerce une activité bactéricide par inhibition de la paroi cellulaire bactérienne, par fixation aux protéines de liaison aux pénicillines. La cilastatine est un inhibiteur compétitif, réversible et spécifique de la déhydropeptidase-I (enzyme rénale qui métabolise et inactive l'imipénème). Elle n'a pas d'action antibactérienne mais permet simplement que l'imipénème soit actif [64], [75].

Chez l'adulte, la posologie peut varier de 500mg/500mg toutes les 6h à 1000mg/1000mg toutes les 6 à 8h. La dose maximale quotidienne est de 4000mg/4000mg. Chez l'enfant on recommande 15/15 à 25/25 mg/kg/dose toutes les 6h. Lorsque la dose est \leq 500mg/500mg elle sera administrée par perfusion IV de 20 à 30 minutes, lorsque celle-ci dépasse 500mg/500mg, la perfusion devra durer 40 à 60 minutes [45], [64]. En cas d'insuffisance rénale une réduction posologique est nécessaire (selon le Vidal [64]) :

Clairance de la créatinine (mL/min)	Dose quotidienne totale (si fonction rénale normale)		
	2000mg/2000mg /j	3000 mg/3000mg /j	4000mg/4000mg /j
≥ 90 (normale)	500mg/500mg / 6h	1000mg/1000mg / 8h	1000mg/1000mg / 6h
Réduction de la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale			
$60 \leq Cl_c < 90$	400mg/400mg /6h	500mg/500mg/ 6h	750mg/750mg / 8h
$30 \leq Cl_c < 60$	300mg/300mg /6h	500mg/500mg / 8h	500mg/500mg / 6h
$15 \leq Cl_c < 30$	200mg/200mg /6h	500mg/500mg /12h	500mg/500mg / 12h
< 15	CI Sauf si une hémodialyse est instaurée dans les 48h (Se référer alors aux valeurs pour une clairance comprise entre 15 et 29 mL/min)		

L'imipénème-cilastatine présente une toxicité hépatique à risque d'augmentation des transaminases, d'insuffisance hépatique ou d'hépatite fulminante. La fonction hépatique doit alors être surveillée avant et pendant le traitement. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'affection hépatique, cependant une surveillance accrue de la fonction hépatique est nécessaire [64].

Des cas de colites associées aux antibiotiques et de colites pseudomembraneuses, ont été rapportés [64]. Il convient d'envisager ce diagnostic en cas de diarrhée lors du traitement et utiliser un traitement spécifique contre *Clostridioides difficile*. En cas de diarrhées dont la cause n'a pas encore été déterminée lors du traitement, les inhibiteurs du péristaltisme ne doivent pas être utilisés [64].

L'imipénème/cilastatine peut induire des effets indésirables tels que : troubles gastro-intestinaux (diarrhées, vomissements, nausées), thrombophlébite, éosinophilie, éruption cutanée, fièvre, douleurs local et induration au site d'injection... [64]

➤ Méropénème

Le méropénème de nom commercial Meronem® est disponible sous forme de poudre pour solution injectable ^[64].

Le méropénème est un carbapénème également. Son mécanisme d'action est similaire à celui de l'imipénème ^{[64], [75]}.

Il n'y a pas de posologie constante lors de l'utilisation du méropénème. Des doses allant jusqu'à 2g trois fois par jour sont possibles chez l'adulte et jusqu'à 40mg/kg trois fois par jour chez les enfants. Le méropénème s'administre par injection intraveineuse d'environ 15 à 30min. Il est également possible d'administrer des doses allant jusqu'à 20mg/kg sous forme de bolus intraveineux d'une durée de 5 minutes. Des ajustements posologiques sont nécessaires en cas de clairance à la créatinine inférieure à 50 mL/min ^[64].

Le méropénème présente les mêmes risques, surveillance et effets indésirables que l'imipénème ^[64].

Annexe 11. Aminosides : Amikacine et Streptomycine

Les aminosides sont une famille d'antibiotique qui agissent sur la synthèse protéique de la bactérie. Leur mécanisme d'action résulte de l'inhibition de la synthèse protéique par fixation à la sous-unité 30S. Ils entraîneraient également une altération membranaire et une anomalie du métabolisme glucidique qui expliqueraient leurs effets bactéricides rapides et puissants ^{[64], [74], [75]}.

Les aminosides ont une diffusion quasi nulle dans le tissu adipeux, la posologie doit alors être adaptée selon la masse maigre et non selon le poids réel du patient. De plus, la demi-vie est dépendante de la fonction rénale. En cas d'insuffisance rénale une adaptation posologique est nécessaire en fonction de la clairance à la créatinine ^[64].

Les aminosides sont très néphrotoxiques et ototoxiques ^{[64], [74], [75]}. La surveillance doit être renforcée chez les patients présentant des anomalies vestibulaires ou auditives. Il convient de boire suffisamment pour limiter la toxicité rénale ^[64].

Selon les lignes directrices unifiées de l'OMS de 2020 concernant le traitement de la tuberculose multirésistante, les agents injectables ne sont plus utilisés en première intention ^[55]. Ils ne doivent être ajoutés dans le schéma thérapeutique uniquement en cas de nécessité absolue ^[55]. La streptomycine est ainsi, un agent injectable de deuxième intention. Elle ne doit être utilisée que comme substitut à l'amikacine lorsque celle-ci n'est pas disponible ou en cas de sensibilité confirmée à la streptomycine lorsqu'un traitement entièrement oral ne peut être mis en œuvre ^[55]. C'est la raison pour laquelle la streptomycine n'est plus commercialisée en France depuis le 30 novembre 2019 ^[64]. Dans tous les cas, l'Amikacine ou la streptomycine ne doivent être utilisées qu'après confirmation de la sensibilité de la souche et uniquement si un suivi audiométrique de qualité pour la perte d'audition est garanti ^[55].

En France, on privilégie le traitement par Amikacine dont la posologie est de 15 à 30 mg/kg/j chez les adultes et enfants. On recommande l'administration en dose unique journalière, c'est à dire une seule injection quotidienne ^{[45], [64]}.

Annexe 12. Ethionamide et Prothionamide

L'éthionamide ou le prothionamide peuvent être inclus dans le traitement de la tuberculose multirésistante, **uniquement si** la bédaquiline, le linézolide, la clofazimine ou le délamanide ne sont pas utilisés ou si de meilleures options pour composer le schéma thérapeutique ne sont pas possibles selon les recommandations de l'OMS de 2020 ^[55]. Ces médicaments ne font plus partie des recommandations.

Les mutations dans le promoteur du gène *inhA* sont associées à la résistance à l'éthionamide et au prothionamide, c'est pourquoi il existe des résistances croisées entre éthionamide/prothionamide et isoniazide ^[55].

Le prothionamide n'est pas disponible en France en 2022. L'éthionamide n'est pas commercialisé en France, il n'est disponible que sous demande d'AAC, sous la spécialité pharmaceutique Trecator® dosé à 250 mg ^[82].

L'effet bactériostatique ou bactéricide dépend du dosage. Le mécanisme d'action n'est pas élucidé mais il semblerait que l'éthionamide inhibe la synthèse peptidique de *M. tuberculosis*. L'éthionamide est indiqué pour le traitement de la TM mais son utilisation ne doit se faire qu'en association avec un ou d'autres antituberculeux du fait d'un taux de résistance élevé lors de l'utilisation en monothérapie ^[83].

La posologie est de 15 à 20mg/kg en administration unique journalière. La posologie maximale est de 1g par jour (posologie à augmenter progressivement en fonction de la tolérance gastro-intestinale). Chez les enfants, on recommande une posologie de 15mg/kg/j ^{[45], [83]}.

L'éthionamide est métabolisé par le foie. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. Son hépatotoxicité est dépendante de la dose. Un dosage des transaminases est nécessaire avant de débiter un traitement par éthionamide. En cas d'élévation du taux de transaminases le traitement doit être interrompu, les antituberculeux seront réintroduits un par un afin de déterminer lequel entraîne l'effet hépatotoxique, nécessitant son arrêt définitif ^[83].

L'éthionamide peut causer des troubles oculaires, un examen ophtalmologique est donc nécessaire avant et pendant le traitement par éthionamide. Les patients doivent prévenir leur médecin en cas de vision trouble ou de perte de vision pendant la durée du traitement ^[83]. Pour limiter le risque de neuropathie optique, on recommande une administration concomitante de pyridoxine ^[45].

Une surveillance de la glycémie et de la fonction thyroïdienne doit également être réalisée lors du traitement par éthionamide, du fait du risque d'hypoglycémie et d'hypothyroïdie (+/- goitre) respectivement ^{[45], [83]}.

L'éthionamide peut augmenter le taux d'isoniazide, augmentant le risque hépatotoxique de ce dernier. Lors de l'association avec de la cyclosérine, il a été rapporté des cas de convulsions. Ces associations nécessitent une surveillance accrue lors du traitement antituberculeux ^[83].

Annexe 13. Acide para-aminosalicylique

L'acide para-aminosalicylique (PAS) n'est pas un traitement de première intention pour la tuberculose multirésistante. Il n'est utilisé que lorsque les médicaments du groupe A (FQ, bédaquiline, linézolide), du groupe B (clofazimine, cyclosérine/térizidone) ou le délamanide ne peuvent être utilisés^[55].

Le PAS est disponible en France dans la spécialité Granupas[®] sous forme de granulés gastro-résistants dosés à 4g^[64]. Il n'est pas disponible en officine mais accessible via les services de rétrocession des PUI^[64].

L'acide aminosalicylique est un agent bactériostatique. Son mécanisme d'action est apparenté à celui des sulfamides, le PAS entre en compétition avec l'acide para-aminobenzoïque (PABA) pour la dihydroptéroate synthétase ce qui inhibe la formation de l'acide folique^[64]. Le PAS inhibe la résistance bactérienne induite par la streptomycine et l'isoniazide^[64].

La posologie habituelle est d'un sachet 2 à 3x/j pour atteindre une posologie maximale de 12g par jour chez l'adulte. Chez l'enfant, la posologie est dépendante du poids du patient : 150 mg/kg/j répartis en 2 prises^{[45], [64]}. Le contenu du sachet doit être mélangé à un constituant acide : jus d'orange ou jus de tomate. Les granulés ne sont pas dispersibles mais en mélangeant le jus ils se remettent en suspension. La totalité du verre doit être bu en une fois et l'ensemble des granulés doivent être pris, sinon il convient de rajouter un peu de jus avant de les prendre. Les granulés ne doivent être ni croqués, ni machés et doivent rester intacts pour préserver l'enrobage gastro-résistant^{[45], [64]}. Chez l'enfant, il est également possible de rajouter les granulés dans une compote de pomme ou un yaourt^[64].

Les métabolites de l'acide para-aminosalicylique sont en majorités excrétés par filtration glomérulaire. Le PAS est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère^[64].

Le PAS présente une toxicité hépatique et peut entraîner une hépatite. Il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique^{[45], [64]}.

Le PAS n'est pas recommandé en association avec l'éthionamide/le prothionamide car cela majore le risque d'hypothyroïdie et de troubles digestifs^[45].

Annexe 14. Fiche d'issue de traitement

Fiche de déclaration des issues de traitement anti tuberculeux (Tuberculose maladie uniquement) <i>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</i>		
Médecin ou biologiste ayant déclaré le cas 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: _____	Médecin déclarant l'issue du traitement 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 : _____ Lieu d'exercice : _____ Fonction : _____ Signature/tampon: _____	Maladie à déclaration obligatoire <div style="text-align: right;">  N°13351*03 </div> <p style="text-align: center; font-weight: bold;">TUBERCULOSE</p> <p><i>La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire</i> Critères de notification de la tuberculose malade Cas confirmé : Maladie soit 1) avec une culture positive à une mycobactérie du complexe tuberculosi, 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.</p>
Initiale du Nom : [] Prénom : _____ Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> 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 : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> 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 : <input type="checkbox"/> Diagnostic post mortem <input type="checkbox"/> Refus de traitement <input type="checkbox"/> 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 : <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Négative <input type="checkbox"/> Inconnue <input type="checkbox"/> Non faite Résultat de la culture sur prélèvement NON respiratoire : <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Négative <input type="checkbox"/> Inconnue <input type="checkbox"/> Non faite Résistance à la rifampicine sur antibiogramme phénotypique : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnue Résistance à l'isoniazide sur antibiogramme phénotypique : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnue		
1 <input type="checkbox"/> Traitement achevé dans les 12 mois suivant le début du traitement Date de fin de traitement (JJ/MM/AAAA) : / ___/___/_____ <hr/> Traitement non achevé dans les 12 mois suivant le début du traitement car (cocher la case 2, 3, ou 4) : 2 <input type="checkbox"/> Le patient est décédé pendant le traitement ou <input type="checkbox"/> avant le début du traitement <input type="checkbox"/> Décès directement lié à la tuberculose <input type="checkbox"/> Décès non directement lié à la tuberculose <input type="checkbox"/> Lien inconnu entre décès et tuberculose 3 <input type="checkbox"/> Le traitement a été arrêté et non repris car <input type="checkbox"/> diagnostic de tuberculose non retenu <input type="checkbox"/> autre raison, préciser : _____ 4 <input type="checkbox"/> Le patient est toujours en traitement à 12 mois car <input type="checkbox"/> traitement initialement prévu pour une durée supérieure à 12 mois <input type="checkbox"/> traitement interrompu plus de deux mois <input type="checkbox"/> traitement modifié car (cocher la ou les cases correspondantes) <input type="checkbox"/> Résistance initiale ou acquise au cours du traitement <input type="checkbox"/> Effets secondaires ou intolérance au traitement <input type="checkbox"/> Echec du traitement initial (réponse clinique insuffisante ou non négativation des examens bactériologiques)	<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>	
L'issue du traitement n'est pas connue car (cocher la case correspondante : 5, 6, ou 7) : 5 <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> Le patient a été perdu de vue pendant le traitement (et l'est toujours 12 mois après le début du traitement) 7 <input type="checkbox"/> 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 15. Disponibilité et statut particulier des antituberculeux

DCI ¹	Spécialités	Statut particulier ²	Disponibilité ³
Isoniazide	Rimifon® 50mg et 150 mg cp		V
	Rimifon® 500mg/5ml sol inj		H
Rifampicine / Isoniazide	Rifinah® 300mg/150mg cp		V
Rifampicine / Isoniazide / Pyrazinamide	Rifater® 120mg/50mg/300mg		V
Rifampicine	Rifadine® 300mg gél		V
	Rifadine® 2% susp buv		V
	Rifadine® 600mg perf IV	PH	V
	Rimactan® 300mg gél		V
Rifabutine	Ansativity® 150mg gél		V
	Mycobutin® 150mg gél		V ⁴
Pyrazinamide	Pirilène® 500mg cp		V
Ethambutol	Dexambutol® 500mg cp		V
	Myambutol® 400mg cp		V
	Myambutol® 1000mg/10ml sol inj		H
Lévofloxacine	Tavanic® 500mg et génériques		V
	Tavanic® 5mg/ml sol p perf		H
Moxifloxacine	Izilox® 400mg cp et génériques		V
	Izilox 400mg/250ml sol p perf		H
Bédaquiline	Sirturo® 100mg cp	PH	R
Linézolide	Zyvoxid® 100mg/5ml gré p susp buv	PH	R
	Zyvoxid® 2mg/ml sol p perf et génériques	PH	R
	Zyvoxid® 600mg cp et génériques	PH	R
Clofazimine	Lamprène® 50mg et 100mg cp		R
Cyclosérine	Cycloserine® 250mg gél		AAC
Téridone	Terizidon® 250mg gél		AAC
Délamanide	Deltyba® 50mg cp	PH	R
Imipénème-Cilastatine	Tiénam® 500mg/500mg pdr p sol p perf et génériques	PH	V
Streptomycine	<i>n'est plus commercialisé en France depuis 2019</i>		

DCI ¹	Spécialités	Statut particulier ²	Disponibilité ³
Méropénème	Meropenem® 1g pdr p sol inj/p perf et génériques	PH	H
	Méropénème 500mg pdr p sol inj/p perf	PH	H
Amikacine	Amikacine 10mg/ml, 2,5mg/ml, 5mg/ml sol p perf	PH	R
	Amikacine 250mg, 500mg, 1g pdr p sol inj	PH	R
	Amikacine 50mg/1ml sol inj	PH	R
Streptomycine	<i>n'est plus commercialisé en France depuis 2019</i>		
Ethionamide	Trecator 250mg		AAC
Prothionamide	<i>n'est pas commercialisé en France en 2021</i>		
Acide para-aminosalicylique	Granupas® 4g glé gastrorésis	PH	R
Capréomycine	Capastat® 1g pdr p sol inj		AAC
Acide Clavulanique	Augmentin® 1g/125mg pdr p susp buv et génériques		V
	Augmentin® 1g/200mg, 500mg/50mg pdr p sol inj p perf IV		V
	Augmentin® 100mg/12,5ml pdr p sups buv et génériques		V
	Augmentin® 2g/200mg pdr p sol p perf adulte		V
	Augmentin® 500mg/62,5mg cp et génériques		V

1 : Dénomination commune internationale

2 : Prescription initiale hospitalière (PIH), Prescription initiale réservés aux spécialistes (PIS), Prescription hospitalière (PH), Prescription réservés aux spécialistes (PS)

3 : Autorisation d'accès compassionnel (AAC), Ville (V), Réservé à l'usage hospitalier (H), Rétrocession (R)

4 : Médicament d'importation transitoire (à la suite d'une rupture de stock)

Annexe 16. Plan de posologie à remplir selon les médicaments du patient

Médicaments	Matin	Midi	Soir	Modalités spécifiques de prise¹

1 : à jeun, au cours d'un repas, avec un grand verre d'eau (minérale, du robinet...), avec une boisson lactée, si besoin, un jour sur deux, le vendredi ...

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Taux d'incidence mondial des cas de tuberculose estimée en 2020 ^[3]	20
Figure 2. Taux d'incidence de la tuberculose (nouveaux et ancien cas) pour 100 000 habitants en Europe en 2019 ^[4]	21
Figure 3. Nombre de cas et taux de déclaration de tuberculose pour 100 000 habitants par région en France en 2018 ^[5]	22
Figure 4. Physiopathologie selon la réponse immunitaire de l'hôte et la virulence du BK ^[12]	25
Figure 5. Pourcentage de cas et taux de déclaration pour 100 000 habitants parmi les personnes nées à l'étranger selon l'ancienneté de l'arrivée en France ^[11]	25
Figure 6. Comparaison des tests tuberculiques (IDR) et des tests IGRA (tests de libération d'interféron gamma) ^[27]	30
Figure 7. Résumé des étapes clés du diagnostic bactériologique ^[27]	32
Figure 8. Algorithme de dépistage chez un sujet contact d'âge > 5ans ^[43]	37
Figure 9. Posologies des antituberculeux dans le traitement standard chez l'adulte (A) et l'enfant (E) ^[31]	40
Figure 10. Groupe de médicaments recommandés pour les schémas plus longs de tuberculose multirésistante ^[55]	41
Figure 11. Déterminants de l'adhésion au traitement et leurs impacts ^[100]	64
Figure 12. Score de l'assurance maladie ^[106]	66
Figure 13. Déroulement du programme ETP Tuberculose ^[125]	76

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Situation à risque et risque relatif de passage en tuberculose maladie ^[24]	27
Tableau II. Signes cliniques des tuberculoses extra-pulmonaires.	28
Tableau III. Actions mises en œuvre et stratégie thérapeutiques adaptée en cas d'intolérance à un antituberculeux de première ligne.....	42
Tableau IV. Utilisation des antituberculeux de première ligne chez la femme enceinte ou allaitante ^[66]	44
Tableau V. Médicaments du groupe A pour les tuberculoses multirésistantes.....	51
Tableau VI. Médicaments du groupe B pour les tuberculoses multirésistantes.....	52
Tableau VII. Médicaments du groupe C pour les tuberculoses multirésistantes.....	52
Tableau VIII. Résumé des effets indésirables possibles selon le traitement antituberculeux ^[64]	73

REFERENCES

- [1] Réseau Canopé. (Consulté le 04/04/2022). La tuberculose : L'histoire, [en ligne] <https://www.reseau-canope.fr/corpus/video/la-tuberculose-l%E2%80%99histoire-156.html>
- [2] Organisation mondiale de la santé (OMS). (Consulté le 04/04/2022). Tuberculose, [en ligne] <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
- [3] OMS. (Consulté le 05/04/2022). Global tuberculosis report 2021, [en ligne] <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
- [4] ECDC. (Consulté le 05/04/2022). Tuberculosis – Annual Epidemiological Report for 2019 [en ligne] <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-TB-2019.pdf>
- [5] Santé publique France. (Consulté le 08/10/2020). Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 7 avril 2020, n°10-11. La tuberculose en France : une maladie des populations les plus vulnérables, [en ligne] <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/tuberculose/documents/magazines-revues/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-7-avril-2020-n-10-11-la-tuberculose-en-france-une-maladie-des-populations-les-plus-vulnerables>
- [6] Locht C. La tuberculose, une histoire toujours d'actualité. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 535-536.
- [7] SFM-microbiologie. (Consulté le 10/10/2020) *Mycobacterium tuberculosis*, [en ligne] https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/07/BACTERIE_TB.pdf
- [8] Bianchi V, El Anbassi S, Duployez C. *Mycobacterium tuberculosis*. In : Bianchi V, El Anbassi S, Duployez C. *Bactériologie Virologie*. 2nd édition. Paris. De Boeck supérieur. 2019. p. 126-128.
- [9] Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT). Tuberculose de l'adulte et de l'enfant. In : CMIT. ECN. PILLY 2020. *Maladies infectieuses et Tropicales*. 6ème édition. Paris. Alinea Plus. 2019. p. 125-138.
- [10] Médecine Sorbonne Université. Chapitre 12 - Mycobactéries. (Consulté le 15/10/2020). [en ligne]. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.12.html#ID-229>
- [11] Kasbari A, Stirnemann J, Cruaud P et al. Tuberculose à *Mycobacterium africanum* : 30 cas en Ile de France. In : Kasbari A, Stirnemann J, Cruaud P et al. *La revue de médecine interne*. 2009 Dec; 30 (S4) : 325.
- [12] Ader F. *Infections à Mycobactéries*. Diplôme d'université d'infectiologie, chimiothérapie anti-infectieuse et de vaccinologie. 2014.
- [13] Santé publique France. La tuberculose : données. (consulté le 15/10/2020) [en ligne] <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/tuberculose/donnees/>
- [14] Che D, Antoine D. Immigrants et tuberculose : données épidémiologiques récentes. *Med Mal Infect*. 2009 Mar; 39 (3) : 187-190.
- [15] P. Tattevin, G. Carcelain, A. Fournier et al. Tuberculose et santé au travail. In : *Références en santé au travail*. 2012 Dec; 132 : 15-30.

- [16] GERES. Risque de tuberculose professionnelle. Prévention et suivi – Place du BCG. (Consulté le 16 février 2021) [en ligne] https://www.geres.org/wp-content/uploads/2020/07/Guide-commun-Tuberculose-BCG-_DERNIERE-VERSION-30-JUIN-2020-1.pdf
- [17] Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux. Rapport d'activité pour l'année 2018. Paris. CNR-MyrMA. 2019. P.38. <http://cnrmyctb.free.fr/spip.php?rubrique6>
- [18] Association française de formation médicale continue en Hépatogastro-entérologie. Traitements immunosuppresseurs chez les patients à risque. (Consulté le 13 septembre 2021) [en ligne] <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2007-lyon/traitements-immunosuppresseurs-chez-les-patients-a-risque/>
- [19] Delacourt C. Revue des Maladies Respiratoires. Particularités de la tuberculose chez l'enfant. Numéro 28. 2011. p. 529 – 541.
- [20] Dussauze H., Bourgault I., Doleris L-M., et al. Corticothérapie systémique et risque infectieux. La revue de médecine interne. 2007 Déc. Vol. 28, n°12, p.841-851.
- [21] Le fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme. Tuberculose. 2021. (consulté le 14 septembre 2021) [En ligne] <https://www.theglobalfund.org/fr/tuberculosis/>
- [22] De Wazieres B. Tuberculose du sujet âgé. Journée nationale d'infectiologie. 2020. [en ligne] (consulté le 5 octobre 2021). <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/jni/2020/com/jni2020-st8-02-geriatrie-dewazieres.pdf>
- [23] Guthmann J.P., Aït Belghiti F., Levy-Bruhl D. Epidémiologie de la tuberculose en France en 2015. Impact de la suspension de l'obligation vaccinale BCG sur la tuberculose de l'enfant. Bull Epidémiolo Hebd, 7 (2017). p. 116-126.
- [24] Maitre T., Robert J., Veziris N. Revue des Maladies Respiratoires. Introduction - épidémiologie de la tuberculose et de l'infection tuberculeuse latente. Volume 35, Issue 8. 2018. p. 859-861.
- [25] Nardelle E. Le Manuel MSD Version pour professionnels de la santé. Tuberculose extra pulmonaire. 2018. [en ligne] (consulté le 5 octobre 2021) https://www.msmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/mycobactérie/tuberculose-extrapulmonaire-tb#v11555567_fr
- [26] Toujani S., Ben Salah N., Cherif J. et al. Revue de Pneumologie Clinique. La primo-infection et la tuberculose pulmonaire. Vol 71, Issues 2-3. 2015. p. 73-82.
- [27] Dupont A., Mahaza C., Ataire-Marchais V. Actualités sur la tuberculose. Actualités Pharmaceutiques. Vol 59, Issue 593. 2020. p. 35-39.
- [28] Guillet-Caruba C., Martinez V., Doucet-Populaire F. La Revue de Médecine interne. Les nouveaux outils de diagnostic microbiologiques de la tuberculose maladie.
- [29] Abiteboul D., Antoine D., Antoun F. et al. Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Tuberculose et test de détection de l'interféron gamma. 2011.

- [30] Nardell E. Le Manuel MSD Version pour professionnels de la santé. Tuberculose (TB). 2018. [en ligne] (consulté le 6 octobre 2021) <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/mycobactérie/tuberculose-tb>
- [31] Briand Marion. Tuberculose multirésistante : stratégies thérapeutiques actuelles et place de la bédaquiline (sirturo). Science du vivant [q-bio]. 2016. Dumas-01757159
- [32] OMS. Global tuberculosis report 2020. 2020. [en ligne] (consulté le 6 octobre 2021) <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337571/9789240016965-fre.pdf>
- [33] Ministère des solidarités et de la santé. Feuille de route tuberculose 2019-2023. 2019. [en ligne] (consulté le 6 octobre 2021) https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_tuberculose_2019.pdf
- [34] WHO. Tuberculosis : Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). 2018 [en ligne] (consulté le 6 octobre 2021) [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/tuberculosis-multidrug-resistant-tuberculosis-\(mdr-tb\)](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/tuberculosis-multidrug-resistant-tuberculosis-(mdr-tb))
- [35] Veziris N., Cambau E., Sougakoff W. et al. Archives de pédiatrie. Résistance aux antituberculeux. 2005. Vol 12 N°S2 p. 102-109
- [36] MINISTERES DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE. La lutte contre la tuberculose en France. 2017. [en ligne] (consulté le 8 octobre 2021) <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/la-lutte-contre-la-tuberculose-en-france>
- [37] MINISTERE DE LA SANTE, DE LA JEUNESSE ET DES SPORTS. Décret n°2007-1111 du 17 juillet 2007 relatif à l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG. Journal officiel de la République Française n°0051 du 01/03/2019. P.1-2
- [38] HAS. Commission de la Transparence. AVIS. Vaccin BCG SSI, poudre et solvant pour suspension injectable. 2011.
- [39] Lariviere I. Prise en charge et suivi de la tuberculose au CHRU de Lille : adéquation aux recommandations ? [Thèse de doctorat d'université, Pharmacie, Pharmacie hospitalière et des collectivités]. Lille : Université de Lille 2; 2012.
- [40] Bertholom C. Option/Bio. La tuberculose : une pandémie toujours d'actualité. 2021. Vol 32, Issues 627-628. p. 23-25.
- [41] VACCINATION INFO-SERVICE.FR. Tuberculose (BCG) [en ligne] (consulté le 9 octobre 2021) <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Tuberculose-BCG>
- [42] HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE. Commission spécialisée Maladies transmissibles. Avis relatif à l'âge optimal de vaccination par le BCG chez les nourrissons et à la pertinence de pratiquer une intradermo réaction préalable. 2017.
- [43] HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE. Rapport. Enquête autour d'un cas de tuberculose : Recommandations pratiques. 2013.
- [44] ASSURANCE MALADIE EN LIGNE. Le dépistage de la tuberculose. 2021. [en ligne] (consulté le 9 octobre 2021) <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/tuberculose/depistage>

- [45] Médecins sans Frontières et Partners in Health. Tuberculose : guide pratique à l'usage des médecins, infirmiers, techniciens de laboratoire et auxiliaires de santé. 2017. Edition. ISBN 978-2-37585-019-0
- [46] CCLIN SUD-EST. Conduite à tenir autour d'un cas de tuberculose en établissement de santé. 2010. [en ligne] (consulté le 9 octobre 2021) http://www.cpias-auvergnerhonealpes.fr/Signalement/CAT/tuberculose_oct2010.pdf
- [47] INRS. Prévention de la transmission des infections en milieu de soins. Précautions complémentaires "AIR". 2019.
- [48] Bouvet E., Abiteboul D., Antoun F. et al. CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE EN FRANCE. Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. 2004
- [49] Santé Publique France. Maladies à déclaration obligatoire. 2021 [en ligne] (consulté le 11 octobre 2021) <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-a-declaration-obligatoire>
- [50] INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE (InVS). Antoine D., Che D. Les nouveaux outils de surveillance de la tuberculose. 2007.
- [51] HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE. Infections tuberculeuses latentes. Détection, prise en charge et surveillance. 2019.
- [52] WHO. Latent TB infection : Updated and consolidated guidelines for programmatic management. 2018. [en ligne] (consulté le 11 octobre 2021) <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf>
- [53] Ben Amar J., Dhahri B., Aouina H., et al. Traitement de la tuberculose. 2015. Revue de Pneumologie Clinique. Volume 71, Issues 2-3. p. 122-129.
- [54] Gayout M., Ballouhey J., Melloni B. Modalités de traitement de la tuberculose. 2017. Actualités pharmaceutiques. Volume 56, Issue 568 p. 30-37
- [55] OMS. Lignes directrices unifiées de l'OMS sur la tuberculose. Module 4 : traitement – Traitement de la tuberculose pharmacorésistante. 2020
- [56] Association médicale mondiale avec le soutien de The Lilly MDR-TB partnership. Cours sur la tuberculose multirésistante TB-MR 2008.
- [57] Lange C., Abubakar I., Jan-Willem C. et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe : a TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2014. p. 23-63.
- [58] Pur Ozyigit L.P, Galera C., Defrance C. et al. Allergie aux antituberculeux, une solution thérapeutique pragmatique : la désensibilisation au Rifater. 2011. Revue Française d'Allergologie. Vol 51, Issue 4. p. 446-448.
- [59] Lucht F. Le traitement médical de la tuberculose. [en ligne] (consulté le 12 octobre 2021) <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/grenoble/dutai-grenoble-2020-21-tuberculose-flucht.pdf>
- [60] GPR. Rein – Analyse d'ordonnance. [en ligne] (consulté le 16 mai 2022) <http://sitegpr.com/fr/rein/analyse-dordonnance/>

- [61] ANSM. Révision des posologies des antituberculeux standards chez l'enfant - Point d'information. [en ligne] (consulté le 12 octobre 2021) <http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/sites/default/files/files/Recommandations/Revision-des-posologies%20des%20anticuberculeux%20standard%20chez%20les%20enfants.pdf>
- [62] Marguet C., Gut-Robert C., André M. Particularités du traitement de la tuberculose chez l'enfant. 2008. Revue des Maladies Respiratoires, Vol 25, Issue 6, Supplement 1. p. 67-68
- [63] VIDAL. Tuberculose pulmonaire. 2020. [en ligne] (consulté le 12 octobre 2021) <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/tuberculose-pulmonaire-1694.html#prise-en-charge>
- [64] VIDAL. 2014. Vidal Mobile (Version 5.6.0) [Logiciel d'application mobile]. App Store. <https://apps.apple.com/fr/app/vidal-mobile/id512171778>
- [65] Orazulike N., Sharma J.B., Sharma S. et al. Tuberculosis (TB) in pregnancy – A review. 2021. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. Vol 259. p. 167-177.
- [66] Le CRAT. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes - Partie Médicament. [en ligne] (consulté le 12 octobre 2021) <https://lecrat.fr/medicament.php>
- [67] Harmouche H., Ammouri W. La co-infection VIH-Tuberculose. 2009. La Revue de médecine interne. 30S p. S273-S276.
- [68] Strady C., Brochot P., Ainine K. et al. Tuberculose lors d'un traitement par agents inhibiteurs du TNF alpha. 2006. La Presse Médicale. Vol 35, Issue 11, Part 2. p. 1765-1772
- [69] Rivoisy C., Tubach F., Roy C. et al. Aggravation paradoxale des tuberculoses acquises sous anti-TNF : incidence et facteurs de risque de survenue d'un IRIS. 2017. Revue du Rhumatisme. Vol 84, Issue 2. p. 145-150
- [70] HAS. Tuberculose active. 2007
- [71] Fockyee C., Beigelman C., Daou S. et al. Imagerie de la tuberculose pulmonaire. 2015. Feuillet de Radiologie. Vol 55, Issue 4. p. 206-230.
- [72] Méchaï F., Fock-Yee C., Bouvry D. et al. Tuberculose pulmonaire : évolution radiologique des lésions broncho-pulmonaires en fin de traitement. 2019. Revue des Maladies Respiratoires. Vol 36, Issue 1. p. 22-30
- [73] WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2011 Update. 2011
- [74] Bianchi V., El Anbassi S. Antituberculeux in : Bianchi V., El anbassi S. Médicaments. 2nd édition. Paris 2018. De Boeck Supérieur. p. 152-153.
- [75] Collège national de Pharmacologie Médicale. Phamacomédicale.org - Médicaments. [en ligne] (Consulté le 13 octobre 2021) <https://pharmacomedicale.org/medicaments/effectuer-une-recherche>
- [76] ANSM. Disponibilité des produits de santé : Ansatipine 150 mg, gélule. [en ligne] (Consulté le 14 octobre 2021) <https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/ansatipine-150-mg-gelulef>

- [77] ANSM. Cycloserine 250mg, gélule. 2021. [en ligne] (consulté le 20 octobre 2021) <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/cycloserine-250-mg-gelule>
- [78] ANSM. Référentiel des autorisations d'accès compassionnel. 2021. [en ligne] (consulté le 19 octobre 2021) <https://ansm.sante.fr/documents/reference/referentiel-des-autorisations-dacces-compassionnel>
- [79] DRUGS.COM. Seromycin®. 2019. [en ligne] (consulté le 20 octobre 2021) <https://www.drugs.com/pro/seromycin.html>
- [80] ANSM. Terizidon 250mg, gélule. 2021. [en ligne] (consulté le 20 octobre 2021) <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/terizidon-250-mg-gelule>
- [81] WHO. Terizidon 250 mg, capsules, hard. Summary of Product Characteristics. 2018 [en ligne] (consulté le 20 octobre 2021)
- [82] ANSM. Trecator 250 mg, comprimé. 2021. [en ligne] (consulté le 20 octobre 2021) <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/trecator-250-mg-comprime>
- [83] Wyeth®. Tecator®. FDA. [en ligne] (consulté le 20 octobre 2021) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/013026s024lbl.pdf
- [84] ANSM. CAPASTAT 1g, poudre pour solution injectable. 2021. [en ligne] (consulté le 19 octobre 2021) <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/capastat-1-g-poudre-pour-solution-injectable>
- [85] Eli Lilly and Company. Capastat® sulfate. FDA. 2008. [en ligne] (consulté le 19 octobre 2021) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/050095s062lbl.pdf
- [86] Mordant P., Badia A., Le Pimpec-Barthes F. et al. Chirurgie pulmonaire dans la tuberculose et les mycobactérioses atypiques. 2012. Revue de Pneumologie Clinique. Vol 68, Issue 2. p. 77-83
- [87] Kilani T., Boudaya M.S., Zribi H. et al. La chirurgie dans la tuberculose thoracique. 2015. Revue de Pneumologie Clinique. Vol 71, Issue 2-3. P. 140-158
- [88] Steichen O., Martinez-Almoyna L., De Broucker T. Neuropathie toxique induite par l'isoniazide : pensez à la prévention. 2006. Revue des Maladies Respiratoires. Vol 23, Issue 2, Part 1. p. 157-160
- [89] WHO. Guideline : Nutritional care and support for patients with tuberculosis. Geneva : World Health Organization ; 2013.
- [90] Mijid M., Snene H., Basly J. Evaluation de la composition corporelle au cours de la tuberculose pulmonaire. 2021. Revue des Maladies Respiratoires. Vol 38, Issue 1. p. 34-40.
- [91] Coti Bertrand P. Un parcours de soins spécifique pour la dénutrition. 2016. Nutrition Clinique et Métabolisme. Vol 30, Issue 4. p. 347-358.
- [92] HAS. Actes et prestations – Affection de longue durée. Tuberculose maladie. 2016
- [93] Assurance maladie en ligne. Qu'est-ce que le dispositif appelé Affection Longue durée ? 2021. [en ligne] (consulté le 8 novembre 2021) <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/droits-demarches/maladie-accident-hospitalisation/affection-longue-duree-ald/affection-longue-duree-maladie-chronique>

- [94] Service-Public. Qu'est-ce que l'aide médicale de l'Etat (AME) ? 2021. [en ligne] (consulté le 9 novembre 2021) <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F3079>
- [95] Service-Public. Qu'est-ce que la protection universelle maladie (Puma) ? 2020. [en ligne] (consulté le 9 novembre 2021) <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F34308>
- [96] Assurance maladie en ligne. Tableaux récapitulatifs des taux de remboursement. 2021 [en ligne] (consulté le 9 novembre 2021) <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/remboursements/rembourse/tableau-recapitulatif-taux-remboursement/tableau-recapitulatif-taux-remboursement>
- [97] HCSP. Tuberculoses à bacilles résistants : diagnostic et prise en charge. Lignes directrices. 2014.
- [98] WHO. Adherence to long term therapies. 2003. Geneva : World Health Organization.
- [99] Dictionnaire de l'académie nationale de pharmacie. Université de Strasbourg. [en ligne] (consulté le 15 novembre 2021) <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Acadpharm:Accueil>
- [100] Cottin Y., Lorgis L., Gudjoncik A. Observance aux traitements : concepts et déterminants. 2012. Archives of Cardiovascular Diseases Supplements. Vol 4. p. 291-298.
- [101] Baudrant-Boga M., Lehman A., Allenet B. Penser autrement l'observance médicamenteuse : d'une posture injonctive à une alliance thérapeutique entre le patient et le soignant. Concepts et déterminants. 2012. Annales Pharmaceutiques Françaises. Vol 70, Issue 1. p. 15-25.
- [102] Margat A., Naudin D., Gagnayre R. et al. Intelligibilité et non-observance : l'analphabétisme est-il compatible avec une bonne observance du traitement ? 2021. Médecine des Maladies Respiratoires. Vol 15, Issue 4. p. 387-393
- [103] Lantelme P. Mauvaise observance : la faute du médecin. 2020. La presse médicale formation. Vol 1, Issue 4. p. 414-415
- [104] HAS. Faire Dire. Outil d'amélioration des pratiques professionnels. 2015. [en ligne] (consulté le 15 novembre 2021) https://www.has-sante.fr/jcms/c_2612334/fr/faire-dire
- [105] Rodrigo T., A Cayla J., Casals M. et al. A predictive scoring instrument for tuberculosis lost to follow-up outcome. 2012. Respiratory Res **13**, 75.
- [106] Assurance maladie en ligne. Evaluation de l'observance d'un traitement médicamenteux. [en ligne] (consulté le 17 novembre 2021) https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5074/document/evaluation-observance-traitement_assurance-maladie.pdf
- [107] Pradipta I., Houtsma D., van Boven J. et al. Interventions to improve medication adherence in tuberculosis patients : a systematic review of randomized controlled studies. 2020. 30; 21.
- [108] OMS. Lignes directrices pour le traitement de la tuberculose sensible aux médicaments et prise en charge du patient, mise à jour 2017. 2017. Genève : Organisation mondiale de la santé.
- [109] Whicky-Thisse M., Bodénès S., Pasquet A. Favoriser l'observance thérapeutique des patients en situations de grande précarités atteints de tuberculose-maladie : l'expérience de l'Equipe mobile de lutte contre la tuberculose du Samusocial de Paris. 2020. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. (10-11): 218-23.

- [110] Code de la santé Publique. Article R4235-48. 2004. Légifrance. [en ligne] (consulté le 17 novembre 2021) https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913703/
- [111] Code de la santé Publique. Article R161-45. 2020. Légifrance. [en ligne] (consulté le 17 novembre 2021) https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041579452/
- [112] Ordre national des pharmaciens. Dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières. Bonnes pratiques. 2021.
- [113] Meddispar. Médicaments à dispensation particulière à l'officine. Ordre national des pharmaciens. [en ligne] (consulté le 17 novembre 2021) <http://www.meddispar.fr>
- [114] ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses. [en ligne] (consulté le 23 mai 2022) <https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
- [115] Thériaque.org [en ligne] (consulté le 18 novembre 2021) <https://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
- [116] Ordre national des pharmaciens. La pharmacie clinique. Etats des lieux et perspectives d'une discipline en développement. 2018. Les cahiers de l'ordre national des pharmaciens. N°13.
- [117] Académie nationale de pharmacie. La préparation des doses à administrer – PDA : la nécessaire évolution des pratiques de dispensation du médicament. Juin 2013.
- [118] European medicines agency. List of medicinal products under additional monitoring. 2021. [en ligne] (consulté le 13 décembre 2021) https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en-0.pdf
- [119] VIDAL. La surveillance des médicaments. 2021. [en ligne] (consulté le 13 décembre 2021) <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/plan-gestion-risques-pgr.html>
- [120] Code de la santé publique. Article R5121-151. Légifrance. [en ligne] (consulté le 13 décembre 2021) https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026596747/
- [121] Code de la santé publique. Article R5121-161. Légifrance [en ligne] (consulté le 13 décembre 2021) https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026596852/
- [122] Code de la santé publique. Article L5125-23-1. Légifrance [en ligne] (consulté le 13 décembre 2021) https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000036408524/
- [123] HAS. Education thérapeutique du patient. 2013. [en ligne] (consulté le 1 janvier 2022) https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
- [124] ONP. L'éducation thérapeutique. 2021. [en ligne] (consulté le 1 janvier 2022) <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/L-education-therapeutique>
- [125] Perriot J. ETP et Tuberculose : présentation d'un programme autorisé et de ses résultats. 2022. (26ème congrès de pneumologie de Langue Française tenue à Lille en Janvier 2022). [en ligne] (consulté le 22 février 2022) https://www.researchgate.net/publication/3580411446_ETP_ET_TUBERCULOSE_PRESENTATION_D'UN_PROGRAMME_AUTORISE_ET_DE_SES_RESULTATS

- [126] Lehmann H. Un nouveau dispositif d'accompagnement du patient en officine : le "bilan partagé de médication". Ann Pharm Fr. 2019. P. 265-275.
- [127] Manaouil C., Lemaire-Hurtel AS., Sénéchal A., Jardé O. Information du patient par le pharmacien en officine. 2016. Médecine & Droit. Vol 2016, Issue 138. P. 70-81.
- [128] Vandendriessche M. L'éducation thérapeutique rémunérée en région Paca. Moniteur des pharmacies. Vol 3355. 2021.
- [129] Honoré S., Ferrera Bibas F. Pharm'Observance PACA. 2019. [en ligne] (consulté le 1 février 2022) <https://lesagoras.paca.ars.sante.fr/images/medias/data/9-Pre--sentation-URPS-PHARMA-5de622d597346.pdf>
- [130] Académie Nationale de Pharmacie. Rôle du pharmacien correspondant. 2009.
- [131] Journal Officiel de la République Française. Décret n°2021-685 du 28 mai 2021 relatif au pharmacien correspondant. (Consulté le 21 février 2022) <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043558014>
- [132] ONP. Ségur de la Santé – 50 propositions de l'Ordre national des pharmaciens. 2020. [en ligne] (consulté le 21 février 2022) <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/506575/2294383/version/1/file/50+Propositions+de+l%27Ordre+national+des+pharmaciens+-+Ségur+de+la+Santé.pdf>
- [133] ONP. Qu'est-ce que le Dossier Pharmaceutique ? 2019. [en ligne] (consulté le 22 février 2022) www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP
- [134] ONP. Cartes départementales – DP en officine. 2022 [en ligne] (consulté le 22 février 2022) www.ordre.pharmacien.fr/Cartes/Cartes-departementales-DP-en-officine/Officines-raccordees
- [135] ONP. Carte régionale – DP en Pharmacie à Usage intérieur. 2022. [en ligne] (consulté le 22 février 2022) www.ordre.pharmacien.fr/Cartes/Carte-regionale-DP-en-Pharmacie-a-Usage-Interieur
- [136] ONP. Le DP à la conquête des PUI. 2012. [en ligne] (consulté le 22 février 2022) www.ordre.pharmacien.fr/content/download/126645/656289/version/1/file/J14_Dossier-LeDPConquetePUI.pdf6
- [137] ONP. Rétrocession : une étude souligne l'intérêt du DP. 2020. [en ligne] (consulté le 22 février 2022) www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Retrocession-une-etude-souligne-l-interet-du-DP
- [138] Assurance Maladie. Le Dossier Médical Partagé – Découvrir le DMP. [en ligne] (consulté le 22 février 2022) <https://www.dmp.fr/patient/je-decouvre#Le-DMP-qu-est-ce-que-c-est>
- [139] ONP. Coopération interprofessionnelle : Décloisonner pour améliorer le parcours de soins : 10 exemples concrets. Les cahiers de l'ordre national des pharmaciens. 2016.
- [140] HAS. Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé – Sécuriser la prise en charge médicamenteuse du patient lors de son parcours de soins. 2018.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom: PORTENART
Prénom : HORTENSE

Titre de la thèse :
OPTIMISATION DE LA PRISE EN CHARGE DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE A L'OFFICINE

Mots-clés : Tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, Officine, Collaboration, Antituberculeux, Entretiens thérapeutiques

Résumé : La tuberculose est la première cause de décès par maladie infectieuse dans le monde, en dehors de l'épidémie de Covid. Plus d'un million de personnes en décèdent chaque année. En France, cependant, le taux de tuberculose est faible avec moins de 6000 cas par an, il est primordial de former les professionnels de santé à cette maladie pour assurer une bonne prise en charge du patient. Il existe aujourd'hui un arsenal thérapeutique contre *Mycobacterium tuberculosis*, bactérie responsable de la tuberculose. Le traitement est bien établi en cas de souche sensible et il existe pléthore d'antituberculeux et de stratégies thérapeutiques en cas de tuberculose multirésistante. Qu'importe le type de tuberculose, le traitement est long et présente de nombreux effets indésirables pour le patient. Le pharmacien d'officine est ainsi un acteur majeur dans la prise en charge du patient tuberculeux. Il doit dispenser le traitement en apportant les informations et conseils nécessaires et doit prévenir les risques d'effets indésirables. Il doit également favoriser une bonne adhésion thérapeutique, cela est possible grâce aux temps dévoués au patient, notamment au cours d'entretiens pharmaceutiques. La prise en charge du patient tuberculeux est d'autant plus efficace en cas de travail collaboratif avec les autres acteurs de santé tels que le médecin, le pharmacien hospitalier mais également le CLAT.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Carnoy Christophe, Professeur des Universités, Laboratoire d'Immunologie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Directeur de thèse : Madame le Docteur Moreau Fanny, Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier et Universitaire de Lille

Membres extérieurs : Monsieur le Docteur Hiver Quentin, Pharmacien assistant spécialiste, Centre Hospitalier de Valenciennes

Monsieur le Docteur Delemar Arthur, Pharmacien Titulaire, Pharmacie d'Iena, Lille