

**THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 14 juin 2023
Par Mme DELBECQUE-POULIN Léa**

**Prise en charge de la tuberculose pulmonaire à l'officine : état des lieux
des connaissances et proposition d'un guide pratique.**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur FOLIGNÉ Benoît, Professeur des Universités, Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur le Docteur BLONDIAUX Nicolas, Maître de Conférences des Universités, Pharmacien Praticien Hospitalier, CH de Tourcoing

Assesseur(s) : Monsieur le Docteur NEIRYNCK Henri, Pharmacien, Pharmacie Neirynck, Roubaix

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	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	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.	LANNON	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 - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

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

Remerciements

À Monsieur le Président du Jury,

Je vous remercie profondément de préciser ce jury de thèse.

Recevez ici le témoignage de mon profond respect.

À mon directeur de thèse,

Je vous remercie d'avoir accepté avec enthousiasme d'encadrer mon travail.

Merci pour vos précieux conseils, votre patience, votre bienveillance et le temps que vous avez pu m'accorder dans la réalisation de cette thèse d'exercice.

Soyez assuré de ma reconnaissance.

À mes juges,

C'est un honneur pour moi d'avoir pu vous présenter mon travail.

À mes parents,

Je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir soutenu depuis le début de ma scolarité, vous m'avez toujours poussé à réaliser mes rêves, être docteur en pharmacie en faisait partie. Vous avez été un soutien sans faille, que ce soit émotionnellement, moralement et financièrement.

Vous avez toujours eu les mots justes, dans mes phases de doute, de stress, de remise en question, même si parfois c'était difficile pour moi de l'entendre.

Je suis profondément désolée d'avoir été exécrationnelle durant les périodes d'examen.

Vous m'avez donné toutes les cartes possibles pour que je puisse réussir, et pour que je puisse être la personne que je suis aujourd'hui, et je vous en serai éternellement reconnaissante.

Merci à toi maman, pour ces séances de shopping thérapeutique quand je pensais avoir raté mes examens, pour ces petits plats que tu me faisais quand je n'avais pas le temps de faire à manger, pour les fous rires que tu as pu me procurer.

Merci à toi papa, d'avoir été de mon côté, de ne jamais avoir pu douter de mes choix, et de m'avoir écouté parler pendant des heures sur des sujets médicaux dont tu ne comprenais pas la plupart.

Merci à vous deux pour votre confiance et votre amour.

À mon mari,

Merci à mon amoureux, mon chat, mon meilleur ami, d'être chaque instant à mes côtés. Merci pour ton amour inconditionnel, pour ton soutien sans faille. Merci d'avoir contribué à la femme que je suis aujourd'hui.

Pour le meilleur et pour le pire.

Je t'aime plus que trois fois mille.

À Lou,

Merci d'être ma bouffée d'air frais, ma meilleure amie, ma partenaire pour embêter papa. Merci pour ces fous rires, ces discussions passionnantes, ces câlins d'amour. J'espère que ces mots te feront plaisir dans quelques années, si le travail de ta yaya t'intéresse.

Moi aussi ma louloute.

À Céline et Antoine,

Ces études n'auraient pas été les mêmes si vous n'aviez pas été là.

Vous avez été mon rocher durant toutes ces années, mes partenaires de révisions, de voyage, de soirées. Vous avez su me remonter le moral quand j'en avais besoin, me faire rire, me soutenir. Je vous dois sincèrement une partie de mon diplôme.

J'espère que cette belle amitié durera toute notre vie.

À mes camarades de pharmacie et paces,

Merci pour tous ces moments qu'on a pu partager depuis le tout début de l'aventure qui touche maintenant à sa fin.

Même si j'ai perdu des contacts au fil des années et des choix d'orientation, je ne vous oublierai jamais.

Je souhaite tout particulièrement remercier Quentin, Simon, Anne-So, Pauline, Audrey, Miriam, Noémie.

Au Docteur Alexandre Clémentine,

Merci de m'avoir prise sous votre aile durant le stage de 6e année, qui s'est révélé parfois chaotique à cause de la COVID-19.

Merci pour la confiance que vous m'avez donnée, vous avez fait de moi une super pharmacienne et j'aime d'avantage mon métier grâce à vous.

Au Docteur Neiryck Henri,

Merci de m'avoir accueillie durant mes stages officinaux lors de ma formation, de m'avoir fait partagé ce beau métier qu'est le métier de pharmacien, merci pour ta confiance. Merci également à toute l'équipe de la pharmacie de d'avoir formé la future pharmacienne que je serais bientôt.

A mes professeurs,

Je souhaite remercier tous les professeurs de la faculté de pharmacie pour tous les enseignements que vous avez pu me transmettre durant ces six années.

Merci de m'avoir donné toutes les clés pour être un bon professionnel de santé aujourd'hui.

Table des matières

I. Introduction	15
II. Généralités	16
2.1 Épidémiologie	16
2.1.1 La tuberculose dans le monde	16
2.1.2 La tuberculose en France	19
2.2 Agent responsable : Mycobacterium tuberculosis	21
2.2.1 Caractéristiques microbiologiques	21
2.2.2 Physiopathologie	24
2.3 Diagnostic	30
2.3.1 Clinique	30
1) Les signes généraux :	30
2) Les signes pulmonaires :	31
3) Signes cliniques extra-respiratoires :	31
2.3.2 Radiologique	33
2.3.3 Biologique	35
2.3.4 Bactériologique	36
2.4 Traitements	42
2.4.1 Principaux schémas thérapeutiques	42
1) Tuberculose latente	43
2) Tuberculose maladie	43
3) Cas particuliers	45
Enfant	45
Tuberculose et femme en âge de procréer	46
Co-infection tuberculose et VIH	47
En cas d'insuffisance hépatique	47
En cas d'insuffisance rénale	48
2.4.2 Antituberculeux disponibles à l'officine	50
1) Rifampicine	50
2) Isoniazide	54
3) Pyrazinamide	58
4) Ethambutol	60
5) Rifabutine	62
6) Streptomycine et amikacine	64
7) Les fluoroquinolones	65
8) Les thionamides	67
9) La cyclosérine	67
10) Acide para-aminosalicylique (PAS)	68
11) Bédaquiline	70
12) Delamanide	72
13) Linézolide	74
14) Clofazimine	74

15) Amoxicilline/acide clavulanique	76
16) Imipénème/cilastatine	76
17) Méropénème	77
18) La thioacétazone	77
21) Traitements adjuvants aux antituberculeux	78
2.4.3 Vaccin contre la tuberculose	80
2.5 Suivi	82
2.5.1 Suivi clinique	82
2.5.2 Suivi biologique	83
2.5.3 Déclaration obligatoire	84
III. État des lieux des connaissances des équipes officielles	85
3.1 Établissement d'un questionnaire	85
3.2 Recueil et analyse des données récupérées	86
IV. Guide pratique pour accompagner les patients atteints de tuberculose	93
4.1 Accompagner le patient sur la maladie et les traitements	94
1) Délivrance de rifampicine	95
2) Délivrance d'isoniazide	99
3) Délivrance de pyrazinamide	103
4) Délivrance de l'éthambutol	106
4.2 Observance du traitement	109
Conclusion	113
Annexes	115
Bibliographie	119

I. Introduction

La tuberculose est une maladie qui remonte aussi loin que l'histoire de l'Homme. Elle était autrefois nommée "phtisie", ce qui signifie "dépérissement"(1).

Au XVI^e siècle, Girolamo Fracastoro, médecin italien, soumet l'hypothèse de la contagiosité de la tuberculose. Pour lui, elle est due à un microorganisme, invisible à l'œil nu.

En 1818, un médecin français, René Laennec, invente le stéthoscope. Ce sera une révolution pour le diagnostic de la maladie par auscultation. Néanmoins, à cette époque, on ne sait toujours pas comment la tuberculose se propage ou comment la soigner.

Des sanatoriums font peu à peu leur apparition : on y prodigue bon air, bonne hygiène de vie, mais surtout on isole les tuberculeux de la population.

En 1882, Robert Koch met en évidence le bacille tuberculeux, qui par la suite portera son nom. On fait aussi le constat que le bacille de Koch se transmet par voie aérienne, via la toux ou les crachats.

La tuberculose sera nommée "fièvre de l'âme" au XIX^e siècle. Elle est décrite comme une maladie "romantique", et sera la cause du décès de Tchekhov, Chopin ou encore Kafka.

On ne fera que très peu de progrès dans sa prise en charge durant ce siècle, mais l'amélioration des conditions de vie et d'hygiène feront quelque peu reculer la maladie.

Au XX^e siècle, Albert Calmette et Camille Guérin entament leur recherche sur un vaccin contre la tuberculose. La première inoculation sur l'homme se fera en 1921 par injection intraveineuse ou insertion sous la peau. Cependant, le taux de protection n'atteint pas les 100%.

Le vaccin antituberculeux, nommé par la suite vaccin BCG, pour Bilié de Calmette et Guérin en l'honneur de ses découvreurs, est alors mis au point.

C'est la découverte des antibiotiques, conjointe à la mise au point du vaccin qui révolutionne la prise en charge de la tuberculose, ce qui conduit même à la guérison de cette dernière.

Les pays développés oublient peu à peu cette maladie, jusque dans les années 1980 ou une résurgence de la tuberculose s'effectue conjointement à l'épidémie de VIH.

Les personnes séropositives ont alors un système immunitaire affaibli, ce qui favorise la contamination par la tuberculose.

Parallèlement, on observe de plus en plus de résistances aux antibiotiques, qui jusqu'alors étaient efficaces pour éliminer le bacille de Koch.

II. Généralités

2.1 Épidémiologie

2.1.1 La tuberculose dans le monde

On estime qu'un quart de la population mondiale est touchée par une infection tuberculeuse latente, pour laquelle un diagnostic n'est pas mis en place, car les personnes ne sont pas (encore) malades, et ne présentent aucun symptôme.

Sur toute la durée de leur vie, les sujets infectés par le bacille de Koch auront 5 à 10% de risque de développer une tuberculose-maladie.

Ce risque augmente si les patients sont immunodéficients, notamment en cas de co-infection avec le VIH, mais également en cas de malnutrition, de diabète, de tabagisme (augmentation d'un facteur 1,6) ou d'alcoolisme (augmentation d'un facteur 3,3).

Au total, 1,5 millions de personnes sont mortes de la tuberculose dans le monde en 2020(2).

214 000 de ces personnes présentaient une co-infection avec le VIH. Les sujets atteints de VIH ont 18 fois plus de risques (intervalle d'incertitude : 15 à 21) de contracter une tuberculose évolutive que le reste de la population.

À l'échelle mondiale, la tuberculose est la 13e cause de mortalité et la deuxième liée à une maladie infectieuse, derrière la COVID-19 et devant le VIH.

Selon les estimations, 9,9 millions de personnes ont contracté la maladie dans le monde en 2020, ce qui représente 5,5 millions d'hommes, 3,3 millions de femmes et 1,1 millions d'enfants. Cette différence homme/femme peut s'expliquer par diverses hypothèses : le fait que les femmes sont moins diagnostiquées que les hommes, qu'elles sont moins socialement exposées, ou qu'elles sont moins à risque de développer une maladie tuberculeuse (3).

La tuberculose est présente dans tous les pays et dans toutes les tranches d'âge. Néanmoins, cela reste une maladie évitable.

Parmi tous les cas de tuberculose enregistrés en 2020, 86% sont survenus dans les 30 pays représentant la plus forte charge de la maladie

Néanmoins, deux tiers des cas sont concentrés dans 8 pays (figure 1) :

- L'Inde,
- la Chine,
- l'Indonésie,
- les Philippines
- Le Pakistan
- Le Nigéria,
- le Bangladesh

- l'Afrique du Sud.

Pour autant, l'incidence de la tuberculose dans le monde diminue chaque année, avec une baisse de 2% en 2020.

La baisse cumulée entre 2015 et 2020 est de 11%, ce qui nous place à un peu plus de la moitié de la cible fixée à 20% par l'OMS, qui visait une baisse de 20% en 5 ans.

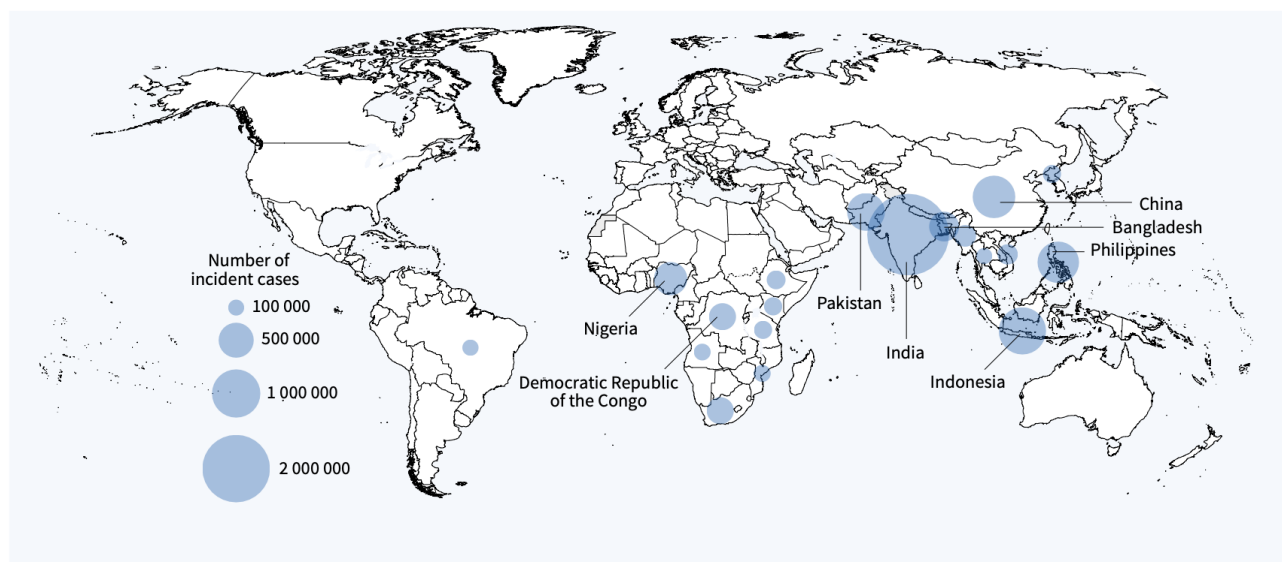


Figure 1 : Incidence estimée de la tuberculose en 2021 (OMS, 2022)

On estime que le diagnostic et le traitement antituberculeux ont permis de sauver la vie de plus de 66 millions de personnes en 20 ans dans le monde, ce qui montre encore une fois que la tuberculose est une maladie curable si diagnostiquée à temps.

Pourtant, près d'un ménage sur deux touché par la tuberculose doit faire face à des coûts de traitement supérieurs à 20% de leurs revenus. Les frais constituent donc toujours un frein à la prise en charge de la tuberculose, et les fonds récoltés pour la prévention et le traitement de la tuberculose dans les zones en voie de développement sont toujours très inférieurs à ce qui était attendu.

Selon les derniers chiffres publiés par l'OMS, on remarque une hausse des cas de tuberculose ainsi que de décès durant la pandémie de la COVID-19 en 2021.

On estime que 10,6 millions de personnes ont développé la maladie en 2021, soit une augmentation de 4,5% par rapport à l'année 2020.

1,6 millions de personnes sont décédées de la tuberculose, dont 187 000 personnes séropositives pour le VIH.

La tuberculose multirésistante a, elle aussi, augmenté de 3% entre 2020 et 2021(4). C'est la première fois depuis quelques années que l'on observe une hausse de la maladie ainsi que de ses formes multirésistantes.

En effet, les services de lutte contre la tuberculose figurent parmi les services ayant subi des perturbations durant la pandémie de la COVID-19 en 2021, toutefois, l'impact sur les efforts de lutte contre la tuberculose a été particulièrement grave.

Les conflits en cours en Europe de l'Est, en Afrique ou encore au Moyen-Orient, impactent davantage les populations les plus vulnérables contre la tuberculose, tant sur le dépistage que sur l'accès aux soins.

2.1.2 La tuberculose en France

Les dernières données épidémiologiques en France concernant la tuberculose datent de 2020 (5).

En France, il y a eu 4 606 cas déclarés, ce qui donne un taux d'incidence de 6,8 cas pour 100 000 habitants.

Au cours des dix dernières années, ce taux est resté compris entre 8,0 et 7,1. Cela montre un taux d'incidence relativement stable au fil du temps.

Cette incidence est en baisse régulière depuis des décennies. En 2019, l'incidence était de 7,6 cas/100 000 habitants, soit une baisse de 0,8.

Cette baisse est moindre que les années ultérieures, car en moyenne on observe une baisse de l'incidence de 1,7 cas/100 000 habitants/an (figure 2).

Il y a 3 catégories de population identifiées comme étant le plus affectées par la tuberculose en France, et pour lesquelles la prévention joue un rôle majeur et reste une priorité :

- personnes sans domicile fixe (170 cas pour 100 000 habitants)
- personnes de nationalité étrangère (34 cas pour 100 000 habitants)
- personnes du milieu carcéral (64 cas pour 100 000 habitants)

Parallèlement, on constate une diminution des cas de tuberculoses multi-résistantes (MDR): 67 en 2020 contre 75 cas en 2019. (2)

La modification de la stratégie vaccinale BCG en 2007 et la pénurie récente de vaccins n'a par ailleurs pas affecté le nombre de cas de tuberculose infantile.

Les formes graves de tuberculose infantile ont d'ailleurs baissé (10 cas en 2019).

On observe néanmoins une disparité de l'incidence à l'échelle régionale, certaines régions de France sont plus touchées que d'autres. Cette disparité reste stable au fil des années, avec 3 régions françaises plus touchées :

- Guyane (22,5 cas pour 100 000 habitants)
- Ile-de-france (15,1 cas pour 100 000 habitants)
- Mayotte (14,3 cas pour 100 000 habitants)

La Seine-Saint-Denis est le département de France métropolitaine le plus touché par la maladie avec 38% des cas.

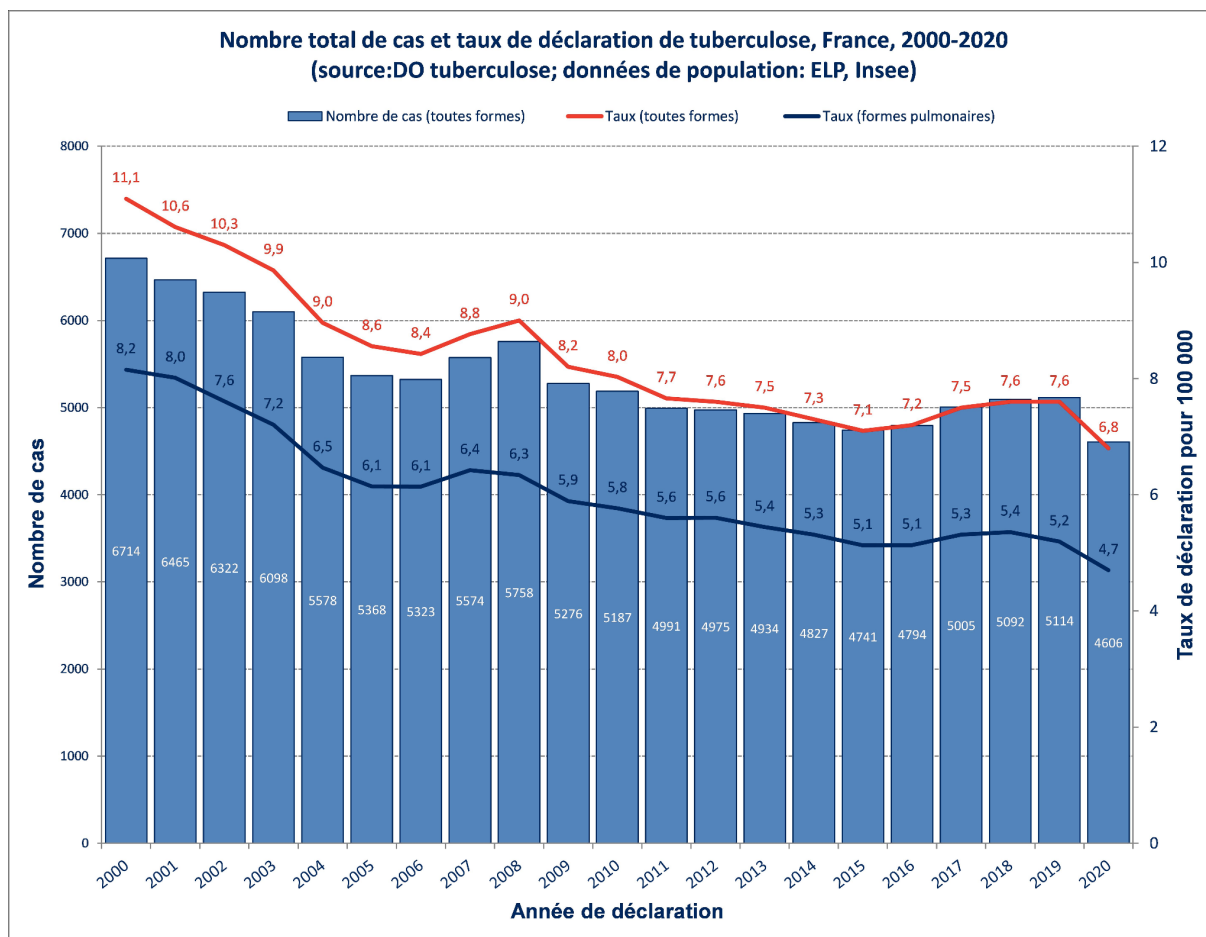


Figure 2 : nombre de cas et taux de déclaration en France depuis 2000 (HAS)

Ce graphique nous permet de voir que l'incidence de la tuberculose en France reste stable au fil du temps. On observe également que l'incidence de la tuberculose pulmonaire reste majoritaire par rapport aux autres formes de tuberculose.

2.2 Agent responsable : *Mycobacterium tuberculosis*

2.2.1 Caractéristiques microbiologiques

Le terme “Mycobactériose” regroupe les infections de l’homme et des animaux provoquées par les mycobactéries.

Le terme *Mycobacterium* provient de deux racines grecques : “*myces*” pour champignon et “*bakterion*” qui veut dire petit bâton.

Pourtant, ces bactéries n’ont en commun avec les champignons que leur seule propension à se développer en s’étalant à la surface des milieux liquides.

Les mycobactéries appartiennent à l’ordre des Actinomycetales et à la famille des *Mycobacteriaceae* ne comporte qu’un seul genre, le genre *Mycobacterium* (Figure 3).

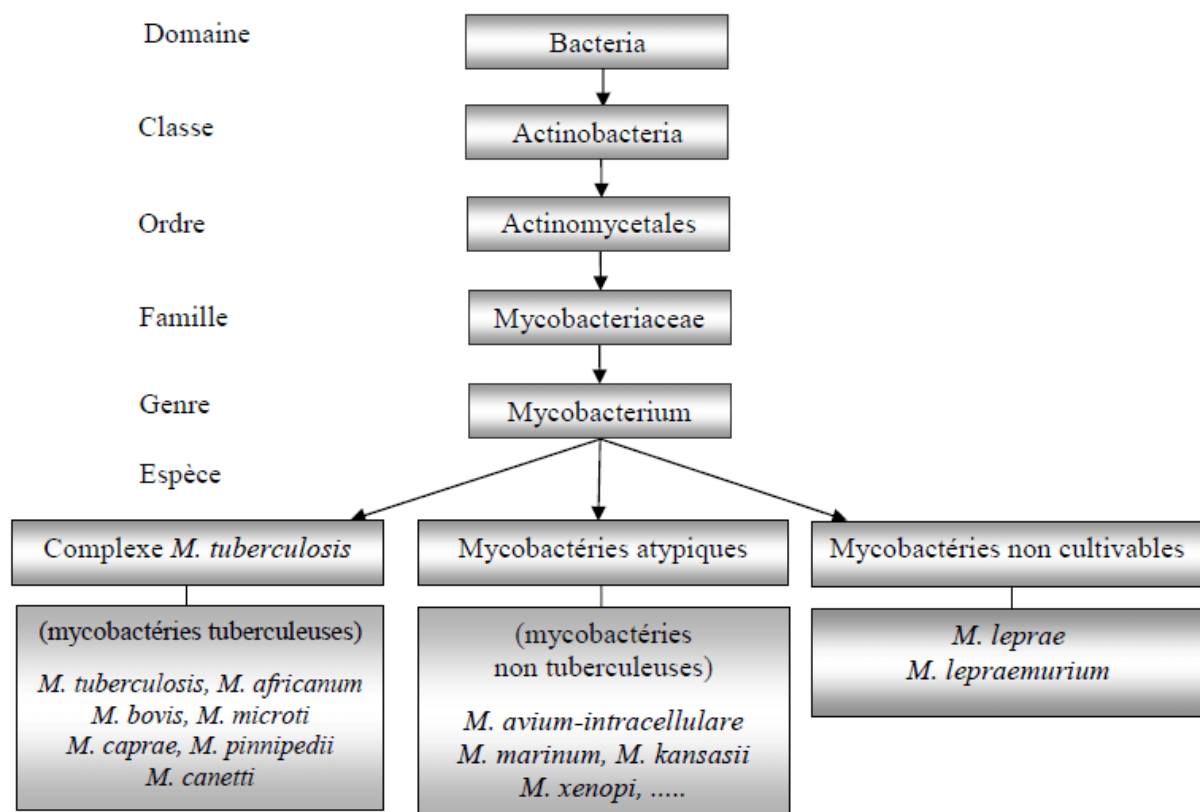


Figure 3: classification des Mycobactéries (Millet, 2011) (6)

Ce genre est constitué de bacilles fins, aérobies strictes et immobiles.

Le groupe **tuberculosis** est un complexe d’espèces qui regroupe plusieurs mycobactéries tuberculeuses, dont *Mycobacterium- tuberculosis*, espèce qui est rencontrée le plus fréquemment dans la maladie.

M. tuberculosis est un bacille droit ou légèrement incurvé, immobile, mesurant 1 à 10 micromètre de long sur 0,2 à 0,6 micromètre de diamètre (7).
Il est non-sporulé et non-capsulé.

Leur paroi est particulière, elle est riche en acide gras ramifiés : les acides mycoliques (figure 4).

M. tuberculosis présente des propriétés communes aux autres mycobactéries :

- une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques et antiseptiques
- une résistance à l'acide dilué et à l'alcool (bacilles acido-alcool résistants = BAAR)
- une résistance à la dessiccation

M. tuberculosis, comme les autres mycobactéries, prend mal les colorations classiques et le Gram, c'est pour cela qu'il est généralement coloré au Ziehl Neelsen. Les bacilles sont donc colorés en rose par la fuchsine et non décolorés par un mélange acide-alcool.

Ils apparaissent sur un fond bleu après une contre-coloration au bleu de méthylène (figure 4).

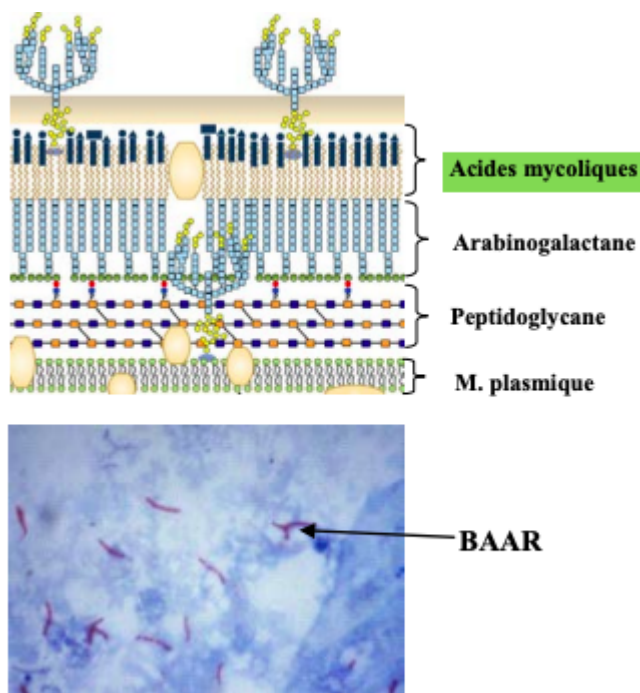


Figure 4: composition de la paroi des mycobactéries et mise en évidence de BAAR par coloration de Ziehl Neelsen

Il est possible également d'avoir recours à l'auramine pour avec une facilité de lecture au microscope à fluorescence, permettant d'avoir recours à un objectif sec et donc l'exploration d'un plus grand champ.

Il n'est pas possible de cultiver les mycobactéries sur les milieux usuels (8).

Leur culture est lente sur un milieu solide spécifique: le milieu Lowenstein Jensen. Celui-ci contient notamment de l'amidon (figure 5).

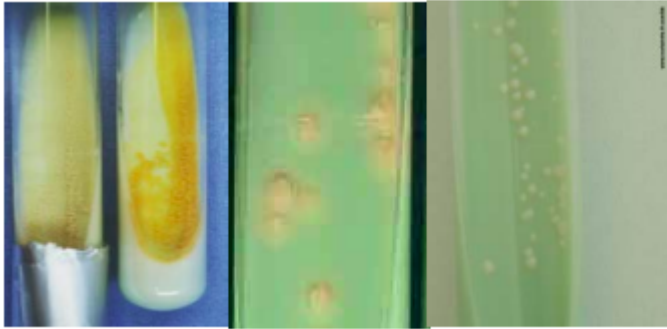


Figure 5 : *Mycobacterium tuberculosis* sur le milieu de Lowenstein Jensen.

M. tuberculosis se développe en trois semaines sur ce milieu. Si les cultures sont négatives passé ce délai, les cultures doivent tout de même être conservées jusqu'à la sixième semaine.

En effet, certaines mycobactéries ne donnent des colonies visibles qu'après un délai plus long.

Son temps de division est élevé : environ 20 heures. Ceci permet de mettre en évidence plusieurs caractères :

- la lenteur de croissance (environ 3 semaines sur milieu solide, dix-quinze jours en milieu liquide). Les colonies sont rugueuses, de couleur beige crème. Elles prennent en vieillissant un aspect de chou-fleur : elles sont dites eugoniques.
- les particularités de traitement et le délai important qui sépare la contamination et l'apparition des signes cliniques.

2.2.2 Physiopathologie

L'infection tuberculeuse se transmet principalement par voie aérienne, qui est secondaire à l'inhalation de bactéries présentes dans les gouttelettes d'aérosol, expulsée par une personne infectée en toussant, riant, parlant ou éternuant (Riley et al., 1974)(9).

Les bacilles présents dans l'aérosol peuvent résister jusqu'à 9 heures après émission.

La dose minimale infectante chez l'homme est de l'ordre de 10 bacilles.

Des noyaux de gouttelettes (inférieures à 5 microns de diamètre) contenant le bacille tuberculeux peuvent rester en suspension dans les courants d'air ambiant pendant plusieurs heures, ce qui augmente les risques d'infection.

Cependant, une fois que ces gouttelettes sont déposées sur une surface, ces microorganismes sont difficilement remis en suspension (par exemple, en balayant le sol ou en secouant les draps), sous forme de particules respirables, ces particules étant trop grandes pour atteindre les surfaces alvéolaires nécessaire au développement de l'infection.

Le contact avec les objets contaminés (comme les surfaces, les aliments et les appareils respiratoires personnels) ne semblent pas non plus propager l'infection.

Les rayons ultraviolets (provenant du soleil ou de sources artificielles), ainsi que la ventilation, réduisent la probabilité d'infection.

La contagiosité d'un patient est liée à la quantité de bacilles expulsés dans ses crachats. Les patients positifs à l'examen microscopique des crachats sont de loin les plus contagieux.

Les enfants sont moins contagieux que les adultes en règle générale. Cela est possiblement dû au fait qu'ils toussent moins, produisent peu de crachats et ont une teneur réduite en bacilles tuberculeux.

Les patients infectés par *M. tuberculosis*, mais qui n'ont pas d'infection active (donc porteur d'une infection tuberculeuse latente), ne sont pas contagieux. Les cas de tuberculose extrapulmonaire ne le sont que très exceptionnellement.

Une personne exposée à un patient porteur d'une tuberculose active n'est pas nécessairement infectée. L'infection dépend de plusieurs facteurs :

- la contagiosité du patient infecté (facteur le plus important) :
 - statut bactériologique : les patients à frottis positifs sont de loin les plus contagieux.
 - virulence du bacille : certaines souches sont plus actives et donc sont plus à même de développer une tuberculose active.

- l'environnement dans lequel a lieu l'exposition :
 - Le plein air et l'ensoleillement sont des facteurs limitant la transmission tuberculeuse, à l'inverse des petites pièces et des pièces non aérées, qui sont des facteurs favorisant l'infection.
 - la proximité avec le patient porteur d'une infection active

- la durée de l'exposition :
 - les personnes en contact prolongé et étroit avec un patient contagieux sont plus susceptibles de faire une infection tuberculeuse, en règle générale ces contacts proches peuvent être des membres d'une famille, des colocataires, des amis, collègues de travail, ou toute personne susceptible de passer plusieurs heures par jour avec la personne infectée.

Ainsi, les estimations de contagiosité varient grandement. Certaines études suggèrent qu'un patient atteint d'une tuberculose maladie et non traitée infecte une personne sur trois, tandis que selon l'OMS, une personne non traitée va contaminer 10 à 15 personnes par an. Cependant, les personnes contaminées ne développeront pas nécessairement une tuberculose maladie.

La contagiosité diminue également rapidement une fois que la personne infectée est traitée. Les microorganismes sont moins contagieux, même s'ils persistent dans les expectorations et la toux diminue.

La tuberculose se divise en 3 stades :

- infection primitive
- infection latente
- infection active

Les bacilles tuberculeux entraînent en premier lieu une infection primitive, qui ne donne généralement pas lieu à une infection active. La plupart (environ 95%) sont asymptomatiques, et se limitent à un virage des réactions tuberculiniques et/ou une positivité des tests interférons gamma (IGRA).

Dans certains cas, elle peut se limiter à une fièvre modérée avec altération minimale de l'état général et atteinte radiologique discrète (infiltrat pulmonaire et adénopathie hilairale).

Une étude s'était intéressée à 517 patients, adultes et enfants, présentant un virage tuberculinique cutané, suivis pendant plus de cinq ans.

Un tiers de cette population avait présenté des signes cliniques pulmonaires.

Le symptôme le plus fréquent était la fièvre, présente chez deux tiers des patients symptomatiques.

La fièvre était modérée et persistait en moyenne 14 à 21 jours et disparaissait dans les dix semaines.

Les patients fébriles présentaient dans un quart des cas des signes associés comme des douleurs thoraciques.

L'asthénie, la toux, les arthralgies étaient rares.

Dans cette série, la radiographie thoracique de 65% des patients retrouvait une adénopathie hilare apparaissant entre une semaine et deux mois après le virage tuberculinique (Poulsen A, 1950)(10).

Chez l'adulte, l'évolution est spontanément favorable dans environ 90% des cas en dehors d'une immunodépression. Cependant, le risque de développer une tuberculose-maladie est beaucoup plus élevé chez le nourrisson et chez le jeune enfant.

Le passage à la tuberculose-maladie se fait par dissémination dans les voies bronchiques avec survenue d'une tuberculose pulmonaire commune ou disséminée par voie hématogène pouvant être responsable d'une miliaire tuberculeuse, d'une méningite ou d'une atteinte osseuse.

Dans les alvéoles pulmonaires, les mycobactéries interagissent spécifiquement avec certains récepteurs, des lipoprotéines et des macrophages.

L'internalisation du bacille dans le macrophage va induire une réponse pro-inflammatoire locale qui va permettre le recrutement de cellules mononuclées pour contenir l'infection (Russell et al., 2001) (11).

Dans ces macrophages, les mycobactéries sont dans un phagosome, qui présente un pH de 7.

L'organisme a mis en place des mécanismes de défense :

- L'acidification des lysosomes, qui entraîne une diminution du pH et donc la mort des mycobactéries intracellulaires (Stenger et al., 2002)(12).
- L'autophagie, qui est un mécanisme de défense de l'hôte contre la mycobactérie. Les membranes bicouches se forment autour de débris cellulaires y compris des bactéries, à l'intérieur du cytoplasme jusqu'à former un autophagosome. Ceux-ci fusionnent avec les lysosomes. Le pH diminue, puis vient la dégradation puis la mort des mycobactéries intracellulaires (Rabinowitz et al., 2010)(13).
- La formation de granulomes. Les macrophages établissent un lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative (Mahan et al., 2016)(14).

A l'intérieur du macrophage, la réponse des lymphocytes T est activée. En plus de l'acidification et de l'autophagie, les macrophages produisent des radicaux et des peptides antimicrobiens, comme le LL-37 qui exerce directement leur activité antimicrobienne. Puis les lymphocytes T sont recrutés grâce à un ensemble complexe de cytokines. Les lymphocytes T recrutés vers le foyer infectieux peuvent alors identifier les antigènes spécifiques aux mycobactéries parmi les molécules du CMH de classe II. Les lymphocytes T activés vont produire des cytokines, en particulier l'interleukine 12.

Afin d'éviter une suractivation du système immunitaire et empêcher les

dommages tissulaires causés par les lymphocytes T activés, des lymphocytes T régulateurs vont intervenir sur le foyer infectieux par l'intermédiaire de l'interleukine 10 et le facteur de croissance transformant bêta (TGFβ).

Lors de cette phase initiale, l'inflammation provoque des symptômes tels que la toux, la perte de poids, la fièvre et des sueurs nocturnes. Les lymphocytes T CD4+ sont les principaux lymphocytes T recrutés.

Leur rôle est la prolifération, la libération des cytokines et l'activation des macrophages. La principale cytokine qui joue ce rôle est l'interféron-gamma.

Outre les lymphocytes auxiliaires CD4+, on trouve également des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques qui expriment des peptides antimicrobiens et sont cytolytiques, mais leur rôle est moins important que ceux des CD4+.

La réponse de l'hôte est la formation de granulomes constitués de couches concentriques de macrophages infectés, entourés de macrophages en formation, de cellules et géantes et d'une coiffe de lymphocytes. Ces derniers peuvent passer par différents stades (solides, nécrotiques, caséux)(Reece et al., 2012) (15).

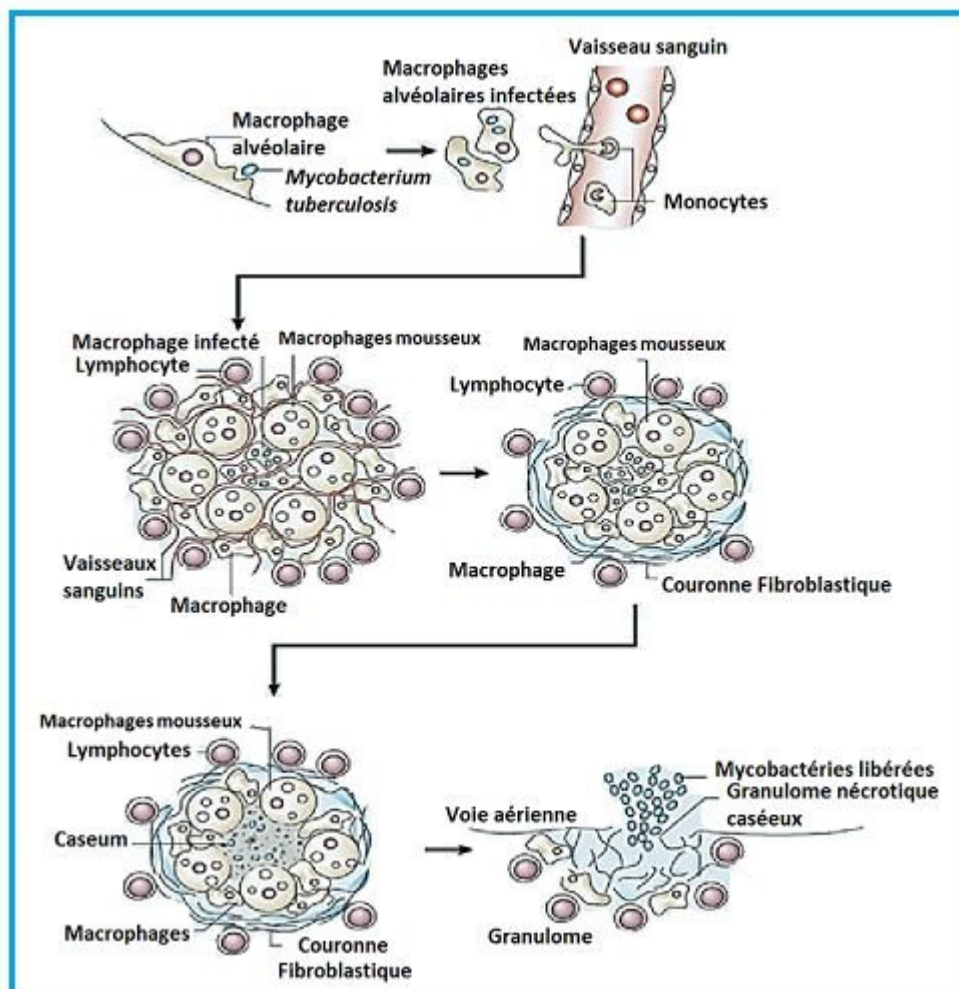


Figure 6: Formation du granulome lors d'une infection à *M. tuberculosis* (Russell, Cordona et al. 2009) (16)

Le centre nécrotique du granulome présente de faibles concentrations en oxygène et offre donc un environnement hostile aux mycobactéries (Ulrichs et al., 2006) (17).

Chez les sujets immunodéprimés (VIH+, sous immunosuppresseurs, sujet âgé), le système s'effondre en l'absence de lymphocytes T CD4+ en état de marche. Le granulome perturbe l'activité et une TB pulmonaire active et caverneuse se déclenche.

Cependant, *M. tuberculosis* a mis en place des stratégies pour tromper la réponse des macrophages, survivre et se multiplier.

Pour empêcher l'autophagie, *M. tuberculosis* peut inhiber la formation de l'autophagosome ainsi que la fusion avec des lysosomes grâce à différents facteurs tels que les protéines ESAT-6 et CFP-10, le lipoarabinomannane (LAM) ainsi que le facteur "cord" ou TDM (Pieters et al., 2008)(18).

Toutefois, il est possible de déclencher l'autophagie chez les macrophages infectés en les traitant avec de la vitamine D.

Cette dernière est nécessaire à l'activité antimicrobienne médiée par l'IFN- γ des macrophages humains (Fabri et al., 2011) (19).

La cellule hôte peut mourir par apoptose qui est une mort non inflammatoire aboutissant à la formation de corps apoptotiques, ou par nécrose qui est une lyse cellulaire très inflammatoire aboutissant à la libération des mycobactéries après la lyse des macrophages (Behar et al., 2010)(20)

M. tuberculosis provoquerait une néoangiogénèse, qui entraînerait la formation de nouveaux vaisseaux sanguins grâce auxquels il peut se disséminer dans le corps de l'hôte (Polena et al., 2016)(21).

Seulement un tiers des individus exposés au bacille de Koch développent la primo-infection tuberculeuse. Bien souvent, il résulte d'une infection tuberculeuse latente.

L'infection tuberculeuse latente (ITL) est asymptomatique, par définition, et ne se manifeste que par le virage des réactions tuberculiniques cutanées ou la positivité d'un test de détection de l'IFN- γ .

Ces personnes infectées représentent un quart de la population mondiale, et donc un énorme réservoir de malades potentiels.

Des études épidémiologiques montrent que 5 à 10% des personnes atteintes de ITL développent une maladie active au cours de leur vie, dans les 2 à 5 ans ou une tuberculose-maladie après réactivation (figure 7).

Le risque d'évolution vers la maladie est accru chez les personnes immunodéprimées, avec un taux d'incidence annuelle estimé à environ 10% en cas d'infection par le VIH.

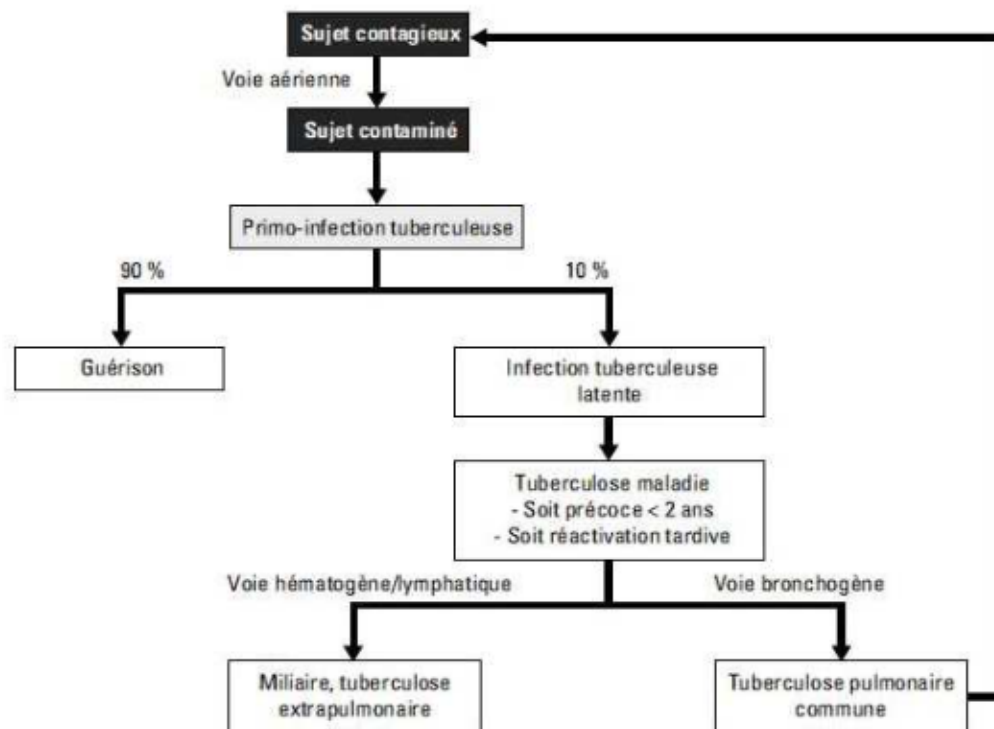


Figure 7 : physiopathologie de la tuberculose (22)

2.3 Diagnostic

2.3.1 Clinique

La tuberculose est une “grande trompeuse” qui peut simuler de nombreuses maladies.

Elle peut simuler ou survenir de façon concomitante à une pneumonie, un abcès pulmonaire, un cancer..

Les patients symptomatiques peuvent avoir des signes généraux, des signes respiratoires, des symptômes extra respiratoires ou une combinaison de ces symptômes.

1) Les signes généraux :

Ces signes sont de façon générale présents au cours de la tuberculose.

Néanmoins, de nombreux patients, même au stade de tuberculose maladie, ont des signes insidieux qui peuvent être longtemps ignorés.

Il n'est pas rare que le diagnostic ne soit évoqué qu'à un stade très tardif, devant la découverte d'anomalies radiologiques.

L'altération de l'état général est fréquente chez les patients atteints de tuberculose, mais elle est souvent négligée devant des patients qui lui attribuent d'autres causes.

L'asthénie est fréquente et peut perdurer également lors de la prise de traitement. L'amaigrissement peut également atteindre dans les formes graves une perte de plus de dix kilogrammes.

On peut également observer des troubles du cycle menstruel chez les femmes.

La fièvre, généralement modérée, est rarement vérifiée par la prise de température. Elle peut se présenter dans un aspect oscillant, avec des frissons dans les formes sévères de la maladie. Néanmoins, les sueurs nocturnes sont relativement fréquentes et doivent être recherchées systématiquement.

L'ensemble de ces signes doit faire évoquer le diagnostic de tuberculose, en particulier devant une persistance de ces signes pendant plus de trois semaines.

Dans de rares cas, on observe des formes dites “bruyantes” avec un tableau aigu fébrile, un érythème noueux, une kératoconjonctivite phlycténulaire.

Face à une personne en provenance d'un pays à forte prévalence de *M. tuberculosis* ou dans une situation épidémiologique particulière, le diagnostic est souvent posé devant un tel tableau.

A contrario, face à une personne qui est considérée comme non à risque, il est souvent négligé.

2) Les signes pulmonaires :

Les signes fonctionnels sont dominés par la toux qui devient de plus en plus fréquente au fil des semaines et qui ne cède pas aux traitements symptomatiques. Elle peut être productive ou non, associée à une expectoration mucoïde ou mucopurulente.

Les hémoptysies ne sont présentes que dans 10% des cas, mais en revanche elles inquiètent le malade et l'orientent souvent vers une consultation médicale et vers un diagnostic.

Les hémoptysies traduisent l'excavation d'une lésion parenchymateuse.

La dyspnée est souvent signe d'une forme évoluée de la maladie ou une atteinte pleurale.

Les douleurs thoraciques sont peu fréquentes. Elles sont plutôt de type pleurodynie (douleur à type de point de côté, majorée par l'inspiration profonde).

Encore une fois, la persistance de ces symptômes plus de trois semaines doit orienter vers le diagnostic et la prescription d'une radiographie thoracique.

L'examen clinique du thorax est souvent négatif dans les tuberculoses pulmonaires, contrastant avec l'importance des signes cliniques pulmonaires.

3) Signes cliniques extra-respiratoires :

Ces signes sont très nombreux et dépendent notamment de la localisation de la maladie:

- signes urinaires d'une tuberculose rénale
- atteinte épидидymaire d'une tuberculose génitale chez l'homme
- stérilité d'une tuberculose génitale chez la femme
- adénopathie clinique fluctuante et parfois même douloureuse dans le cas d'une tuberculose ganglionnaire
- douleur lombaire et articulaire dans le cadre d'une tuberculose osseuse
- dyspnée et douleur thoracique d'une péricardite tuberculeuse
- troubles de la conscience et hyponatrémie dans le cas d'une tuberculose méningée
- ictère d'une tuberculose miliaire ou par compression des voies biliaires.
- ...

2.3.2 Radiologique

Une réfraction des lobes supérieurs témoigne de l'ancienneté de l'infection.

Les clichés les plus typiques démontrent des opacités nodulaires plus ou moins confluentes.

En cas de tuberculose maladie, on retrouve plusieurs types de lésions qui sont évocatrices du diagnostic :

- les infiltrats : ce sont des foyers d'alvéolites bacillaires mal limités. Ils siègent aux sommets et dans les parties postérieures
- les nodules : ce sont des agglomérats de lésions alvéoliques parfois groupés
- les cavernes ou ulcérations : elles constituent le stade ultérieur après ramollissement et évacuation du caséum.
- les granulations miliaires : ce sont des foyers micronodulaires caséux en grains de mil répartis dans l'ensemble du parenchyme pulmonaire.
- Les tuberculomes : qui correspondent à une organisation fibreuse avec parfois une calcification centrale.

Ces lésions peuvent être associées et se retrouvent préférentiellement dans les segments postérieurs ou supérieurs du poumon. Ces zones sont choisies par *M. tuberculosis* car la teneur en oxygène y est plus élevée, la bactérie étant une bactérie aérobie stricte.

La présence de caverne (figure 7) est associée à un risque accru de transmission, avec un inoculum important de 10^6 à 10^9 mycobactéries.



Figure 7: radiographie pulmonaire d'un patient présentant une tuberculose maladie avec caverne.

Dans la primo-infection tuberculeuse, on rencontre :

- une adénopathie médiastinale associée à un chancre parenchymateux
- une adénopathie médiastinale isolée (unilatérale le plus fréquemment)
- une adénopathie médiastinale associée à des troubles de ventilation
- des complications : granulome bronchique, fistulisation, dilatation des bronches.

Dans la tuberculose maladie, on observe des lésions actives et des lésions séquellaires.

Les lésions actives sont composées d'infiltrats minimes, d'infiltrats étendus hétérogènes, de nodules qui sont isolés ou bien groupés et fréquemment associés aux infiltrats, des cavernes isolées ou multiples, parfois de grande dimension et de haute contagiosité avec un risque hémorragique.

Ces atteintes sont souvent associées.

Les lésions séquellaires, quant à elles, sont composées de lésions fibreuses qui correspondent à un processus cicatriciel, des nodules fibro-calcifiés, des adénopathies médiastinales calcifiées, des épaissements pleuraux ou pachypleurites qui prennent un aspect calcifié.

Toutes ces lésions séquellaires nécessitent un contrôle bactériologique.

2.3.3 Biologique

La biologie n'a que très peu d'intérêt dans le cas du diagnostic de tuberculose.

On peut cependant noter une accélération de la vitesse de sédimentation (VS), ainsi qu'une numération formule sanguine qui peut montrer une leuconeutropénie avec lymphocytes.

On cherche une absence de signes évocateurs d'atteinte médullaire.

L'absence de syndrome inflammatoire (VS, CRP...) n'exclut pourtant pas une atteinte tuberculeuse.

On va rechercher de façon systématique une hyponatrémie, qui pourra évoquer une méningite tuberculeuse si elle n'est pas expliquée par d'autres facteurs(23).

Une leucocyturie aseptique à l'ECBU va faire rechercher la présence du bacille de Koch dans les urines.

La normalité des transaminases et l'absence de cholestase témoignent de l'absence d'atteinte hépatique.

Il est recommandé de faire pratiquer des sérologies hépatite B ainsi qu'hépatite C en cas d'anomalie des transaminases.

Enfin, une sérologie VIH est recommandée et proposée systématiquement, compte tenu de la fréquence de la coexistence des deux infections.

2.3.4 Bactériologique

L'examen microscopique des crachats est fondamental dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire.

On peut y mettre en évidence des bacilles acido-alcoolo résistants (BAAR), qui sont caractéristiques des mycobactéries comme nous l'avons vu précédemment.

Il ne faut pas confondre les crachats avec la salive. Les patients doivent être informés que les sécrétions nasopharyngées et la salive ne constituent pas des crachats.

Le matériel à examiner doit provenir des bronches après une toux productive.

La recherche de bacilles tuberculeux dans les crachats est généralement effectuée sur trois échantillons émis à des jours différents (en règle générale, ils sont effectués trois jours de suite, de préférence le matin au réveil).

Pour les patients qui ont du mal à émettre des crachats, plusieurs méthodes sont possibles pour obtenir un échantillon.

La méthode dite de "l'expectoration induite" consiste à faire inhaler au patient un aérosol de soluté salé hypertonique tiède, cela va donner des sécrétions de l'arbre respiratoire inférieur.

Un tubage gastrique peut se révéler nécessaire pour les patients, notamment chez les enfants, qui ne peuvent émettre des crachats après un échec de la méthode de l'expectoration induite.

Les trois prélèvements doivent contenir 3 à 4 ml de crachat du patient, qu'on va colorer avec les colorations à l'auramine ou de Ziehl-Neelsen.

La culture sur milieu adapté confirme le diagnostic de tuberculose, et permet également de réaliser un antibiogramme.

Cependant, le temps de doublement de ces mycobactéries étant de 20 heures, en contraste avec la croissance rapide des autres bactéries, les produits pathologiques recueillis pour analyse doivent être décontaminés avant d'être ensemencés.

En raison de la contagiosité de la tuberculose, la protection du personnel doit demeurer la première règle des laboratoires.

La décontamination sera obtenue par traitement chimique du prélèvement, et elle sera suivie d'une neutralisation, puis d'une centrifugation.

Le culot de centrifugation servira alors aux frottis pour l'examen microscopique et à la mise en culture.

En ce qui concerne l'examen microscopique, la technique la plus couramment utilisée est celle de Ziehl-Neelsen : la fuchsine phéniquée colore les bacilles en rouge.

Cependant, on peut remplacer la coloration par fluorescence, on remplace la fuchsine par de l'auramine.

Les résultats sont exprimés quantitativement.

La recherche du bacille tuberculeux est très rapide, avec une spécificité élevée (proche des 100%).

L'inconvénient majeur de l'examen microscopique est sa faible sensibilité. En effet, le seuil de détection est de l'ordre de 10^3 BAAR/ml.

La lenteur de croissance du bacille tuberculeux a pour conséquence un délai d'obtention de résultat de culture de 3 à 4 semaines en milieu solide de Löwestein-Jensen, et de 10 à 15 jours en milieu liquide de type Middlebrook. Dans de rares cas, le délai peut être de 3 mois.

Ce délai est réduit si le prélèvement recueilli est riche en bacilles tuberculeux. Cette méthode de diagnostic direct permet donc de détecter les malades les plus contagieux.

La sensibilité est de l'ordre de 5 à 10 mycobactéries/mL.

Cette technique d'isolement par culture est donc très sensible et très spécifique. Les résultats positifs sont exprimés quantitativement également.

L'inconvénient majeur de cette technique est la lenteur de croissance du bacille tuberculeux.

La détermination de la sensibilité aux antibiotiques peut se faire:

- à partir de l'échantillon : c'est une technique directe. Si le prélèvement est suffisamment riche en bacilles, les résultats seront disponibles en 4 à 6 semaines
- à partir d'une culture obtenue depuis l'échantillon : c'est une technique indirecte. Les résultats seront dans ce cas obtenus 2 à 3 mois après le prélèvement si l'antibiogramme est réalisé en milieu solide (technique presque abandonnée en laboratoire en France). Si par contre la culture est réalisée en milieu liquide, on pourra avoir les résultats 3 semaines après le prélèvement, comprenant 10 jours de primo-culture et 10 jours de plus pour avoir les résultats de l'antibiogramme.

L'antibiogramme était autrefois uniquement indiqué dans le cas de souches provenant de sujets à risque élevé d'infection par des souches résistantes de *M. tuberculosis*.

Désormais, l'OMS recommande la réalisation systématique d'un antibiogramme.

L'amplification génique par PCR du complexe *M. tuberculosis* directement dans les prélèvements à visée diagnostique s'avère particulièrement sensible et spécifique

dans les prélèvements respiratoires positifs au diagnostic microscopique (sensibilité et spécificité proches de 100%).

Elle est malheureusement beaucoup moins sensible et spécifique en cas de prélèvement à microscopie négative, avec une sensibilité autour de 70-80% et un taux de faux négatif entre 20 et 30%. Par conséquent, un test PCR négatif n'exclut pas complètement le diagnostic de tuberculose.

Le test de Mantoux, également appelé IDR (intradermoréaction à la tuberculine) ou également Tubertest, a longtemps été réalisé dans le diagnostic de la tuberculose. Il est composé d'un mélange d'antigènes de différentes souches de mycobactéries du complexe *tuberculosis*, dont la souche vaccinale de *Mycobacterium bovis* à l'origine du BCG.

Cependant, ce test est peu significatif et a plusieurs limites :

- la réalisation parfaite de ce test : le flacon contient 10 tests, doit se conserver au maximum 28 jours au réfrigérateur entre +2°C et +8°C.
Pour réaliser ce test, il faut préalablement désinfecter l'opercule du flacon, prélever directement dans le flacon à l'aide d'une seringue IV ou IV 0,1 mL de solution.
Il faut bien désinfecter la peau, et piquer dans la face antérieure de l'avant bras, biseau vers le haut, parallèlement à la surface de la peau en la tendant légèrement, et introduire l'aiguille sur 2mm dans la couche superficielle du derme. La solution doit être injectée lentement, l'apparition d'une papule en peau d'orange signifie une bonne réalisation du geste.
- Après une contamination, l'intradermoréaction se positive dans un délai maximum de 10 semaines. Lors de contacts avec un malade contagieux, la contagion peut se produire du premier au dernier jour de contact.
- La réaction à un Tubertest risque d'être minorée par une vaccination par la rougeole effectuée dans le mois qui précède, ou par une déficite immunitaire (congénital, acquis ou médicamenteux).
- Ces tests ne contribuent pas au diagnostic de tuberculose évolutive.

Les résultats de l'intradermoréaction à la tuberculine se lisent généralement 72 heures après la réalisation du geste.

Cela consiste en la palpation de l'induration avec la mesure de cette induration, sans tenir compte de la rougeur de la zone.

Les résultats en faveur d'une primo-infection à la tuberculose sont :

- chez un sujet non vacciné par le BCG = induration > 5 mm.
- chez un sujet vacciné par le BCG = induration > 15mm

Depuis quelques années, sont apparus des tests de diagnostic *in vitro* qui utilisent un nombre limité d'antigènes: ESAT-6, CFP-10, TB7.7.

Ces antigènes sont tous très spécifiques du complexe *tuberculosis*, et absents des souches vaccinales de *M. bovis*.

Il n'y a par conséquent pas de réaction croisée avec le BCG.

Deux tests sont pour l'instant commercialisés : Quantiferon-TB Gold-In-Tube (QFT) et le T.SPOT-TB (T-SPOT).

Ces tests mesurent la libération d'IFN- γ par les lymphocytes du patient après stimulation par les antigènes spécifiques.

Ils sont regroupés sous l'appellation générique de tests de libération d'IFN- γ (interferon gamma release assay = IGRA).

Le QFT s'effectue sur sang total du patient, à partir de trois tubes prêts à l'emploi :

- témoin négatif, avec aucun antigène.
- témoin positif, avec un mitogène non spécifique : phytohémagglutinine
- antigènes spécifiques.

Chaque tube doit être rempli avec 1 mL de sang et être vigoureusement secoués après prélèvement. Ils ne doivent pas être réfrigérés et doivent être mis en incubateur au maximum 16 heures après le prélèvement.

Après une nuit d'incubation, les résultats sont interprétés en fonction des témoins négatifs et positifs.

Un test peut être qualifié d'indéterminé si la qualité des témoins n'est pas attendue.

Le test T-SPOT (figure 8) est réalisé sur un isolement de cellules mononucléées à partir d'un prélèvement sanguin standard.

Le tube doit parvenir en moins de 32 heures au laboratoire, sans être réfrigéré.

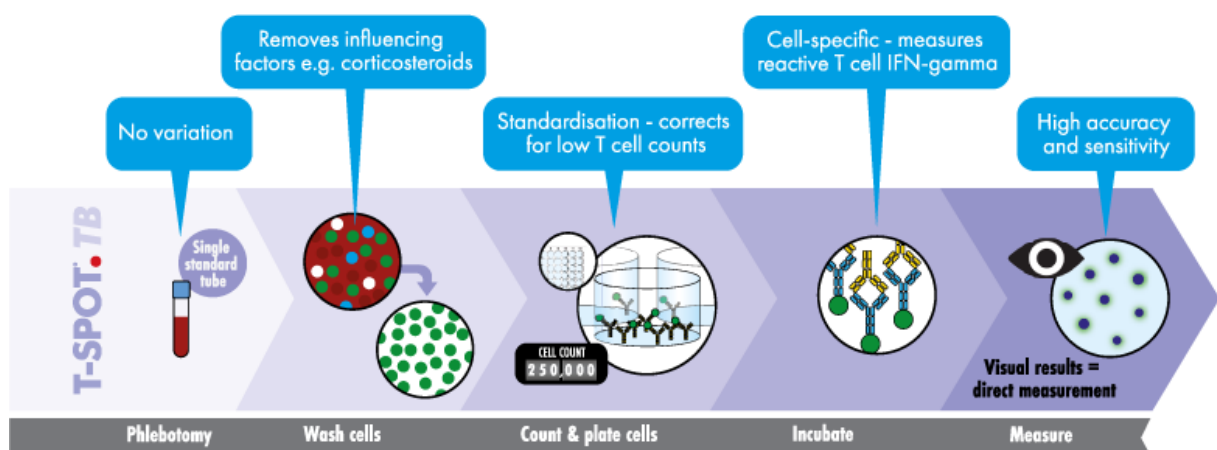


Figure 8 : Schéma de fonctionnement du test T-Spot (24)

Une fois isolées, les cellules sont mises en suspension dans des boîtes de culture dont le fond est tapissé d'anticorps anti-IFN gamma.

Une nouvelle fois, comme pour le QFT, les résultats sont interprétés en fonction d'un témoin positif et d'un témoin négatif.

En cas de libération d'IFN, ce facteur est capté par les anticorps, il est révélé sous forme de "spot", grâce à un deuxième anticorps, par une technique dite "en sandwich" (ELISA) (figure 9)

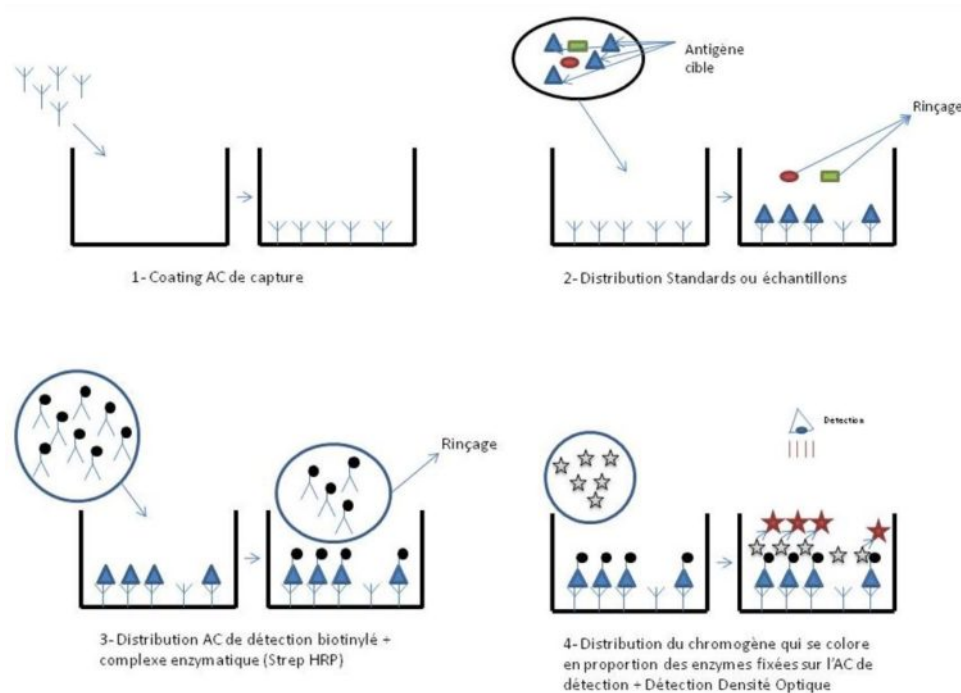


Figure 9: Fonctionnement du test ELISA Sandwich (25)

Ces tests sont néanmoins non inscrits à la nomenclature des actes biologiques et restent donc à la charge du patient ou de l'établissement prescripteur sauf dans les cas suivants: (26)

- enfants migrants de moins de 15 ans provenant d'une zone de forte endémie tuberculeuse
- patients infectés par le VIH
- avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF
- dans un contexte de prise en charge pluridisciplinaire, aide au diagnostic de tuberculose paucibacillaire en cas de diagnostic difficile chez l'enfant ou de tuberculose extrapulmonaire

Ces tests IGRA présentent les avantages suivants :

- pas de seconde consultation pour interprétation des résultats
- Ces tests ne croisent pas avec le BCG, par conséquent ils permettent de faire la distinction entre une infection par *M. tuberculosis* et une vaccination par le BCG.
- Chez les patients co-infectés par le VIH, le test serait valide même en cas d'immunodépression.

Les limites de ces tests IGRA sont les suivantes :

- ils sont techniquement plus difficiles à réaliser que les IDR

- nécessité d'un laboratoire équipé avec du matériel précis et un personnel formé.
- risque théorique de résultat faussement positif (les gènes codant pour ESAT-6 et CFP-10 existent également dans le génome de *M. kansasii*, *M. szulgai* et *M. marinum*).
- risque possible de réaction croisée avec *M. leprae*
- Pour le test Quantiferon-TB, le résultat est indéterminé si le contrôle positif n'est pas valide. Chez les patients traités par immunosuppresseurs, ces résultats représenteraient jusqu'à 20% des cas.

2.4 Traitements

2.4.1 Principaux schémas thérapeutiques

Selon l'OMS, les médicaments antituberculeux peuvent être classés en 5 groupes (voir tableau).

Les groupes sont constitués d'après plusieurs critères :

- l'efficacité
- l'expérience d'utilisation
- la puissance
- la classe thérapeutique.

Les médicaments appartenant à un même groupe n'ont cependant pas forcément la même efficacité, le même mécanisme d'action ou la même toxicité.

Certains médicaments seront tantôt bactéricides (ils tuent les bacilles), tantôt bactériostatiques (ils empêchent la multiplication des bacilles).

On distingue les médicaments de première ligne de ceux de deuxième ligne.

Les médicaments de première ligne sont composés des médicaments de groupe I et de la streptomycine du groupe II.

Les autres groupes sont des antituberculeux de deuxième ligne et seront utilisés en cas de tuberculose résistante uniquement.

Le traitement antituberculeux sera toujours une association d'au moins 2 médicaments. Aucun médicament ne sera utilisé seul.

Groupe	Médicament antituberculeux
Groupe I = médicaments oraux de première ligne	Isoniazide Rifampicine Pyrazinamide Ethambutol Rifabutine
Groupe II = médicaments injectables	Streptomycine Amikacine Kanamycine Capréomycine
Groupe III = fluoroquinolones	Moxifloxacin Lévofoxacin Ofloxacin
Groupe IV = médicaments bactériostatiques oraux de deuxième ligne	Ethionamide Prothionamide Cyclosérine Acide para-aminosalicylique
Groupe V = médicaments avec des données d'efficacité/innocuité sont	Bédaquiline Linézolide

limitées dans le traitement de la tuberculose résistance	Clofazimine Isoniazide à fortes doses Amoxicilline/Acide clavulanique Imipénème/cilastatine Méropénème Clarithromycine Thioacétazone
--	--

1) Tuberculose latente

Le traitement de l'ITL s'inscrit dans la stratégie de baisse de l'incidence de la tuberculose et de contrôle de la maladie car cette prise en charge permet de réduire le réservoir de patients infectés.

Dans le cas d'une infection tuberculeuse latente suspectée, les tests diagnostiques seront mis en place, afin d'éliminer au préalable une tuberculose maladie.

On ne cherche qu'à poser le diagnostic d'ITL que si ce diagnostic débouche sur un traitement, notamment dans les situations suivantes :

- immunodéprimé (corticothérapie prolongée, anticorps anti-TNF, VIH, greffe d'organes..)
- infection tuberculeuse récente (année précédente)
- âge < 18 ans.

Dans le cas d'un résultat négatif chez un patient immunocompétent ou d'un enfant âgé de plus de deux ans, l'abstention thérapeutique est privilégiée avec une surveillance de l'évolution de la maladie.

En dehors de ces cas, chez un patient immunodéprimé ou d'un enfant âgé de moins de deux ans, même en cas d'un résultat négatif aux tests de dépistage, la chimioprophylaxie secondaire sera tout de même mise en place, au même titre qu'un résultat positif.

2) Tuberculose maladie

Le traitement comporte toujours 2 phases : une phase initiale, et une phase de continuation (27).

Le traitement initial dure 2 mois, avec instauration d'une quadrithérapie : isoniazide + éthambutol + pyrazinamide + rifampicine.

Si il existe une contre-indication à la pyrazinamide, on utilisera la trithérapie rifampicine + isoniazide + éthambutol.

Le passage à la phase de continuation ne sera envisagé que si l'évolution clinique, radiologique et biologique est favorable, et si le résultat de l'antibiogramme est disponible.

Le traitement devra être adapté au résultat de l'antibiogramme initial et éventuellement en cours de traitement.

Les antécédents de traitement devront être systématiquement documentés.

Si nous sommes face à un retraitement de la maladie, l'historique du traitement devra être recherché afin d'évaluer le risque potentiel de résistance.

En règle générale, le schéma thérapeutique sera le même, que la tuberculose soit d'ordre pulmonaire ou extra-pulmonaire, seule la durée du traitement variera.

Pour la forme pulmonaire, la phase de continuation dure 4 mois, avec une bithérapie isoniazide + rifampicine.

Si le pyrazinamide n'est pas instauré dans la phase initiale, la phase de continuation est prolongée de 3 mois, la durée totale du traitement étant alors de 9 mois.

Une durée de traitement de l'ordre de 9 à 12 mois est envisagée face à des formes graves de la maladie (méningite, tuberculose osseuse, miliaire).

La phase initiale est prolongée si l'examen direct est toujours positif à 2 mois et si le résultat de l'antibiogramme n'est pas encore disponible.

Dans ce cas, il est nécessaire de contrôler soit l'observance au traitement, soit une éventuelle malabsorption ou des interactions médicamenteuses.

Une administration quotidienne des antituberculeux est requise.

En cas de problème d'observance du patient, un traitement intermittent peut être

alors prescrit 3 fois par semaine, sous supervision directe au cours de la phase de continuation. Les doses sont alors adaptées dans ce cas.

En cas d'inobservance, plusieurs conduites à tenir sont à envisager en fonction de la durée d'interruption, et de la phase dans laquelle le patient se trouve :

- au moment de la phase initiale :
 - si la durée d'interruption est inférieure à 2 semaines, le traitement sera prolongé pour arriver à la durée prévue initialement
 - Si la durée d'interruption est supérieure à 2 semaines, le traitement sera recommencé depuis le début.
- au moment de la phase de continuation :
 - Si la durée d'interruption est inférieure à 2 mois, le traitement sera prolongé pour arriver à la durée prévue du traitement.
 - Si la durée d'interruption est supérieure à 2 mois, mais que le traitement a été pris régulièrement et au minimum 4 mois, le traitement sera complété.
 - Si la durée d'interruption est supérieure à 2 mois, mais que la prise a été irrégulière ou que le traitement a été pris moins de 4 mois, alors le traitement sera recommencé depuis le début.

Quelques cas particuliers sont néanmoins présents.

3) Cas particuliers

Enfant

Le traitement standard est celui recommandé chez l'adulte.

Le recours à une quadrithérapie est systématique si :

- examen direct positif
- tuberculose grave (miliaire, méningite)
- tuberculose de type adulte
- suspicion de résistance (enfant venant d'un pays à haute prévalence)

En dehors de ces cas, une trithérapie sera alors suffisante.

Il est difficile d'assurer un suivi ophtalmologique chez l'enfant, mais on considère actuellement que l'ethambutol ne donne pas de toxicité oculaire chez l'enfant à dose thérapeutique.

Le traitement antituberculeux de première intention chez l'enfant est prescrit pour une période de 6 mois.

Il sera composé d'une trithérapie : isoniazide - rifampicine - pyrazinamide pendant 2 mois.

La posologie sera ajustée en fonction du poids.

L'ethambutol ne sera pas utilisé d'emblée, il sera plutôt réservé aux enfants vivant dans une région pour laquelle la prévalence du VIH est élevée, ou dans des régions où les résistances à l'isoniazide sont élevées.

Dans ce cas, la quadrithérapie sera instaurée pendant une période de 2 mois et elle sera suivie d'une phase d'entretien avec une bithérapie rifampicine - isoniazide pendant une période de 4 mois.

Chez les nourrissons de moins de 3 mois, que la tuberculose soit suspectée ou confirmée, on instaure le traitement d'emblée.

Dans tous les cas, comme la posologie est instaurée en fonction du poids de l'enfant, une surveillance particulière de celui-ci sera effectuée de manière régulière, afin d'administrer une dose efficace pour combattre l'infection tuberculeuse.

Pour la femme enceinte et son fœtus, on considère que la balance bénéfice/risque est favorable et qu'une infection tuberculeuse non traitée comporte plus de risque que le traitement antituberculeux.

Les antituberculeux du groupe I, à l'exception du pyrazinamide, peuvent être utilisés, car ils ne présenteraient aucun effet néfaste sur le fœtus.

Le pyrazinamide, quant à lui, présente des effets génotoxiques, il sera donc contre-indiqué durant toute la durée de la grossesse.

De nombreux antituberculeux du groupe II et III sont contre-indiqués pendant la grossesse :

- les aminosides (streptomycine et amikacine) peuvent présenter une ototoxicité fœtale
- les fluoroquinolones qui pourraient présenter un risque de toxicité articulaire chez le fœtus
- l'éthionamide présente un risque de fœtotoxicité, et peut augmenter le risque de nausées et vomissements chez la femme enceinte.

Pour les femmes allaitantes, les antibiotiques du groupe I sont sans risques, sauf pour le pyrazinamide, car les concentrations dans le lait maternel sont trop faibles pour présenter un risque pour le nouveau-né.

Dans tous les cas, une femme qui allaite et qui est traitée par isoniazide ainsi que son enfant, devront tout deux prendre de la vitamine B6 par mesure de prévention.

Durant la grossesse, le traitement standard est une trithérapie initiale de 2 mois (éthambutol+isoniazide+rifampicine), suivie d'une bithérapie de 7 mois (rifampicine+isoniazide) pour une durée totale de 9 mois de traitement.

L'utilisation de la rifampicine dans les dernières semaines de grossesse peut être à l'origine d'hémorragies maternelles et néonatales précoces, par induction du métabolisme de facteurs de la coagulation.

Un traitement préventif avec de la vitamine K1 chez la mère et l'enfant à la naissance va être proposé.

Les femmes sous contraception oestroprogestatives ou sous progestatif seul devront prendre des mesures complémentaires durant toute la durée du traitement de la tuberculose.

En effet, la rifampicine est un inhibiteur enzymatique très puissant, qui va diminuer l'effet de ces contraceptifs.

On pourra proposer des contraceptifs mécaniques comme les diaphragmes, les préservatifs, ou encore le stérilet au cuivre, ou encore l'injection intramusculaire de médroxyprogestérone (Depo Provera®).

En cas d'impossibilité d'utiliser ces moyens mécaniques ou en cas d'échec, un contraceptif oral fortement dosé en oestrogènes (50 µg/comprimé) peut être la solution de derniers recours.

Co-infection tuberculose et VIH

Les patients infectés par le VIH ont un risque accru de développer une tuberculose. Cela peut être la conséquence d'une réactivation endogène d'une infection ancienne latente, ou bien une forme aiguë après un contact avec un sujet infecté.

Le risque d'exprimer une tuberculose est d'autant plus élevé :

- qu'il existe un antécédent de tuberculose insuffisamment traitée
- que le patient est dans un environnement à prévalence élevée de tuberculose
- que l'immunodépression est forte
- que l'IDR est positive.

Le véritable problème est la concomitance des traitements antituberculeux et des antirétroviraux. Deux cas sont alors possibles :

- Le patient est déjà traité pour le VIH.
Il faudra alors continuer le traitement antirétroviral et éventuellement le changer pour prendre en compte les interactions médicamenteuses avec les traitements antituberculeux.
- Le patient n'est pas traité, mais présente une indication à l'induction d'un traitement antirétroviral (car les lymphocytes T CD4+ < 200/mm³).
Dans ce cas, on commencera par le traitement antituberculeux.

Le traitement est le même que chez les patients non infectés par le VIH. L'efficacité du traitement sera sensiblement la même et le taux de rechutes également.

Néanmoins, en raison de l'induction enzymatique due à la rifampicine, l'efficacité des traitements antirétroviraux peut être impactée. Il faudra prendre en compte les interactions médicamenteuses entre les antituberculeux et les antirétroviraux.

La restauration de l'immunité par les traitements antirétroviraux peut aggraver les lésions tuberculeuses. C'est pourquoi il est conseillé d'attendre 2 à 3 semaines de traitement antituberculeux avant de débiter le traitement antirétroviral.

En cas d'insuffisance hépatique

Le pyrazinamide, l'isoniazide et la rifampicine sont susceptibles de provoquer une toxicité hépatique, le pyrazinamide étant l'anti tuberculeux le plus hépatotoxique.

Les thionamides et le PAS peuvent également être responsables d'hépatotoxicité, mais de façon moins importante.

Les examens hépatiques seront instaurés en début de traitement et seront reconduits de manière régulière durant toute sa durée.

Une maladie hépatique avancée, une greffe de foie ou une infection par le virus de l'hépatite C sont des facteurs qui augmentent la survenue d'une hépatite d'origine médicamenteuse.

Lorsque le taux d'ALAT excède 3 fois la valeur normale, le schéma thérapeutique doit être adapté et le nombre de médicaments hépatotoxiques diminué.

Néanmoins, l'efficacité de l'isoniazide et de la rifampicine ayant été largement prouvée dans la tuberculose, le maintien de ces médicaments est justifié, malgré la présence d'une maladie hépatique.

L'isoniazide sera contre-indiqué uniquement en cas d'insuffisance hépatique sévère.

En fonction de la maladie hépatique, plusieurs schémas thérapeutiques sont envisageables :

- Schéma sans pyrazinamide :
 - trithérapie isoniazide-rifampicine-éthambutol pendant 2 mois, puis bithérapie isoniazide-rifampicine pendant 7 mois
- Schéma sans pyrazinamide ni isoniazide (maladie hépatique sévère) :
 - trithérapie rifampicine-éthambutol-fluoroquinolone ou aminoside ou cyclosérine pendant 12 à 18 mois
- Schéma sans INH, en cas de résistance à l'INH
 - trithérapie rifampicine-pyrazinamide-éthambutol +/- fluoroquinolone pendant au moins 6 mois
 - Schéma sans pyrazinamide, sans isoniazide et sans rifampicine, en cas de maladie hépatique grave et instable
 - quadrithérapie éthambutol-fluoroquinolone-cyclosérine-aminoside pendant 18 à 24 mois.

En cas d'insuffisance rénale

La toxicité du pyrazinamide et de l'éthambutol sera augmentée en cas d'insuffisance rénale.

Chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min ou chez les patients sous hémodialyse, le pyrazinamide et l'éthambutol ne seront plus administrés quotidiennement mais 3 fois par semaine, à la même posologie usuelle. Les aminosides se verront également administrés 2 à 3 fois par semaine à une dose de 12 à 15 mg/kg.

L'ofloxacine sera administrée 3 fois par semaine à une dose de 600 à 800 mg et la cyclosérine sera administrée quotidiennement à une dose de 250 mg ou 3 fois par semaine à une dose de 500mg.

La lévofloxacine sera réduite à une administration 3 fois par semaine.

Pour le reste des antituberculeux, notamment l'isoniazide, la rifampicine, la moxifloxacine, l'ethionamide et le PAS, la fréquence et la posologie ne changent pas. L'administration des antituberculeux se fera le jour de l'hémodialyse, juste après celle-ci.

Le risque de neuropathies périphériques étant augmenté, l'administration de vitamine B6 se fera de façon systématique.

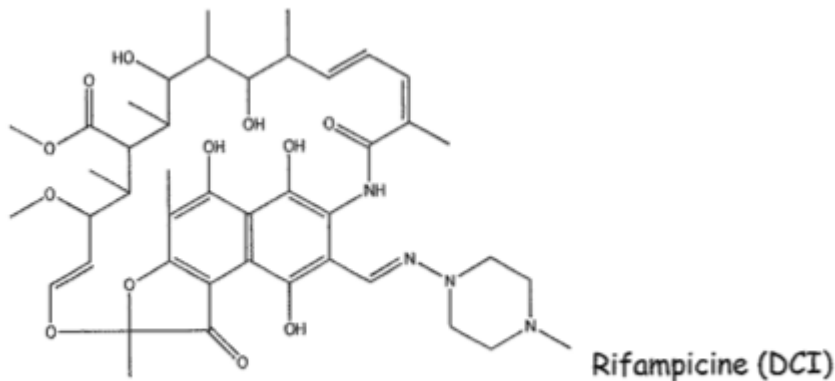
2.4.2 Antituberculeux disponibles à l'officine

1) Rifampicine

Rifampicine : **RIFADINE®**, **RIMACTAN®** (seul)

RIFINAH® (isoniazide+rifampicine) (en association)

RIFATER® (rifampicine + isoniazide + pyrazinamide)



La rifampicine est un antibiotique de la famille des rifamycines. C'est un dérivé semi-synthétique constitué d'un complexe macrocyclique produit par *Amycolatopsis mediterranei*.

L'effet est bactéricide, surtout sur les bacilles à réplication importante (caverne contenant un inoculum important de l'ordre de 10^8 bacilles) et bactériostatique sur les bacilles à multiplication lente intramacrophagiques ou intracaséux.

L'action bactéricide se situe au niveau du génome bactérien par blocage transcriptionnel.

La rifampicine se lie de façon covalente à la sous unité bêta, codée par le gène **rpoB**, de l'ARN polymérase.

Cette liaison va inhiber l'initiation de la transcription en ADN bactérien et la formation de l'ensemble des ARN messagers, des ARN de transfert et des ARN ribosomiaux.

La rifampicine a peu d'action sur l'ARN polymérase humaine.

C'est l'antibiotique le plus efficace de tous les antituberculeux.

La posologie est de 8 à 12 mg/kg/jour chez l'adulte, et 10 à 20 mg/kg/jour chez l'enfant en une prise.

La rifampicine provoque, à la posologie indiquée, des concentrations sériques bactéricides sur *M. tuberculosis*. L'effet sera à la fois sur les bacilles actifs et sur les bacilles quiescents.

Les résistances primaires de *M. tuberculosis* sont rares. Elles surviennent de façon aléatoire et sont dues à des mutations dans le gène **rpoB**.

Le taux de mutation par nombre de divisions du bacille est de $1/10^{-7}$, ce qui montre que la résistance primaire de *M. tuberculosis* est rare (0,1%), excepté dans les cavernes, qui contiennent au moins 10^8 bacilles.

Ces mutations du gène **rpoB** sont observées chez toutes les souches résistantes et sont associées à un haut risque de résistance à la rifampicine (CMI > 64 mg/L). Il n'existe pas de résistance croisée avec d'autres antituberculeux.

L'utilisation de la rifampicine associée avec d'autres molécules antituberculeuses permet d'éviter la sélection de mutants résistants et d'être efficace sur les différentes populations bactériennes.

La rifampicine est un antibiotique concentration-dépendant avec un effet post-antibiotique prolongé *in-vivo*.

La rifampicine présente une très bonne biodisponibilité orale chez l'adulte. Le pic sérique survient entre la 2e et la 3e heure (Tmax) après l'absorption d'une dose unique de 600 mg.

Néanmoins, celle-ci est réduite avec l'absorption concomitante d'aliments, avec un Tmax allongé. C'est pourquoi il est conseillé de le prendre en dehors des repas.

La fixation aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine, est de l'ordre de 80%.

Le volume de distribution montre une forte pénétration tissulaire (parenchyme pulmonaire, os, rein, foie) et cellulaire (macrophages), elle sera néanmoins faible dans le liquide cérébro-spinal.

Cela permet d'obtenir des concentrations tissulaires supérieures aux concentrations plasmatiques. La rifampicine passe la barrière placentaire, mais passe très peu dans le lait.

L'excellente distribution de la rifampicine est attestée par la coloration rouge-orangée que le médicament donne aux tissus et aux liquides biologiques chez un sujet en cours de traitement.

La rifampicine est métabolisée en grande partie par le foie (CYP3A4). Le métabolite principal est le désacétylrifampicine, qui aura la même activité antibactérienne que la rifampicine.

La demi-vie d'élimination plasmatique après administration pendant quelques jours est de 2 heures. Elle est dose dépendante.

Elle diminue d'environ 40% après deux semaines de traitement. Elle diminue davantage avec l'administration concomitante d'isoniazide.

La rifampicine est excrétée par les urines ($\frac{1}{3}$) et par voie biliaire ($\frac{2}{3}$).

La cinétique d'élimination est d'ordre 0, ce qui veut dire qu'elle est rapidement saturable. Il existe une compétition avec la bilirubine, ce qui donne un risque d'ictère par compétition.

Il existe également un cycle entéro-hépatique.

La variabilité de la réponse à la rifampicine peut être due à des facteurs comme :

- les interactions médicamenteuses : association avec les antifongiques azolés (kétoconazole, voriconazole, itraconazole, fluconazole) ou au pyrazinamide. Ceux-ci diminuent les concentrations plasmatiques ainsi que l'aire sous la courbe de la rifampicine.
- interactions non médicamenteuses : alimentation.
- populations particulières :
 - enfants : la biodisponibilité a été estimée à 50% +/- 22% par voie intraveineuse. Par conséquent un dosage plasmatique devra être effectué afin d'adapter la posologie.
 - insuffisant rénal : en cas d'insuffisance rénale modérée (Clairance de créatinine entre 60 et 30 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine entre 30 et 15 mL/min), un espacement des prises avec dosage plasmatique de la rifampicine sera indispensable.
 - insuffisant hépatique : compte tenu de l'élimination hépatique de la rifampicine, la demi-vie et les taux sériques de la rifampicine seront supérieurs chez un sujet insuffisant hépatique vs un sujet hépato-compétent.
Une adaptation de posologie sera essentielle, en s'aidant de la rifampicinémie.
 - Sujet âgé : compte tenu de la diminution de la fonction rénale physiologique chez le sujet âgé, il conviendra d'adapter la posologie uniquement si le patient présente une insuffisance rénale modérée ou sévère (cf. insuffisant rénal).

Les contre-indications de la rifampicine sont les suivantes :

- antécédents d'hypersensibilité à la famille des rifamycines
- antécédents d'hypersensibilité à un composant du médicament
- porphyrie (car risque de déclenchement de crise)
- inhibiteur de protéases (saquinavir, ritonavir, indinavir, lopinavir...)
- insuffisance hépatique sévère
- contraceptifs oraux (utiliser de préférence une autre méthode de contraception), atovaquone

Il existe également des précautions d'emploi :

- La rifampicine étant un inducteur enzymatique très puissant des CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP2C9, CYP2C19, il convient de faire attention en cas d'administration concomitante de la rifampicine avec les substrats de ces enzymes. Il existe un risque d'augmentation de leur métabolisme et par conséquent une inefficacité thérapeutique pour ceux-ci. Cette induction perdure jusqu'à 3 semaines après l'arrêt de la rifampicine.
- En cas d'arrêt plus ou moins long du traitement, il existe un risque d'hypersensibilité d'origine immuno-allergique (purpura, anémie, insuffisance rénale aiguë, thrombocytopénie, choc anaphylactique) en cas de réintroduction de la rifampicine. Cette réintroduction devra se faire

progressivement et à faible dose jusqu'à l'obtention de la dose thérapeutique. Toute manifestation allergique devra interrompre le traitement immédiatement.

- NFS et bilan hépatique et rénal au préalable, puis à J8 et J30 puis régulièrement.

Cas particulier des antirétroviraux :

La rifampicine diminue les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de protéase (IP) non « boostés » et des inhibiteurs non nucléosidiques (INN).

Elle est donc contre-indiquée en association avec les inhibiteurs de protéases non « boostés » par le ritonavir et déconseillée avec les INN.

Cependant l'utilisation simultanée de la rifampicine et d'un IP « boosté » par le ritonavir est possible sous réserve d'augmenter la posologie de l'IP et de doser ses concentrations plasmatiques.

La rifabutine est un inducteur moins puissant et peut remplacer la rifampicine.

En revanche, dans l'association rifabutine + IP, il faut tenir compte d'une part de l'effet inducteur de la rifabutine sur les IP (diminution des concentrations plasmatiques) et l'effet inhibiteur des IP sur la rifabutine (augmentation des concentrations plasmatiques).

Dans tous les cas, la prise en charge en milieu spécialisé et le suivi thérapeutique pharmacologique des IP par dosage plasmatique sont recommandés.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants :

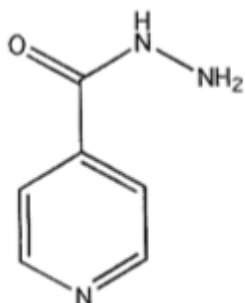
- coloration des liquides biologiques (urines, larmes, salive, sueur). Elle peut colorer de façon permanente les lentilles de contact.
- nausées et vomissements
- hépatotoxicité faible en monothérapie, plus fréquents chez les acétyleurs lents ou en cas d'atteinte hépatique préexistante, et surtout en association avec l'isoniazide (élévation des transaminases dans 30% des cas et hépatite clinique dans 5 à 8% des cas)
- réactions allergiques (0,5 à 5%): éruption cutanée, fièvre
- manifestations immunologiques en rapport avec l'administration discontinue, imposant l'arrêt définitif du traitement : dyspnée paroxystique, thrombopénie, leucopénie, anémie hémolytique, pancréatite, oligo-anurie aiguë.

2) Isoniazide

Isoniazide : **RIMIFON®** (seul)

RIFINAH® (isoniazide + Rifampicine),

RIFATER® (isoniazide + rifampicine + pyrazinamide)



Isoniazide (DCI)

L'isoniazide est l'hydrazide de l'acide nicotinique. C'est une substance cristallisable, soluble dans l'eau et dépourvue de goût. Il a été synthétisé en 1912 par deux chimistes autrichiens.

L'isoniazide est un médicament antituberculeux bactéricide actif sur le complexe **tuberculosis**.

Il va inhiber des enzymes codées par le gène **inh A**, qui est impliqué dans la synthèse des acides mycoliques.

La prodrogue de l'isoniazide est activée par la catalase-peroxidase KatG. (12)

Il présente une résistance d'emblée de 6% et une résistance acquise après traitement incorrect de 16 à 20%.

Il peut être utilisé seul ou en association. Il est également préconisé en chimioprophylaxie.

Il est bactériostatique à faible dose, et bactéricide aux posologies usuelles d'utilisation.

Le taux plasmatique après absorption **per os** est 40 à 60 fois supérieur à la concentration minimale inhibitrice (CMI).

La posologie est de 5 mg/kg/jour chez l'adulte, et 10 mg/kg/jour chez l'enfant, avec une dose maximale de 300 mg/jour.

On peut également l'utiliser à une dose comprise entre 16 et 20 mg/kg/jour.

On utilisera cette molécule à forte dose si nous sommes en présence de bacilles résistants à de faibles concentrations d'isoniazide, lorsque plus de 1% des bacilles sont résistants à 0,2 µg/ml d'isoniazides, mais sensibles à 1 µg/ml.

Cette posologie ne sera pas utilisée en dehors de ce cas précis.

Spécialités	Présentation et dosage	Antituberculeux associé
Rimifon®	Comprimés à 150 mg Comprimés à 50 mg Ampoules IV à 500 mg	–
Rifinah®	Comprimés à 150 mg	Rifampicine 300 mg
Rifater®	Comprimés à 50 mg	Rifampicine 120 mg Pyrazinamide 300 mg
Dexambutol-Inh®	Comprimés à 150 mg	Ethambutol 400 mg

Après une administration orale, l'isoniazide présente une absorption digestive complète et un pic plasmatique atteint une à deux heures après la prise.

L'absorption reste cependant diminuée si le médicament est pris avec un repas.

La liaison aux protéines plasmatiques est faible (entre 0 et 10%). La diffusion est bonne dans tous les tissus.

L'isoniazide a un volume de distribution élevé (environ 43 L), ce qui fait qu'il se diffuse aisément dans le liquide cérébro-spinal, le liquide pleural ainsi que dans l'ascite

L'isoniazide franchit la barrière foeto-placentaire (la concentration chez le fœtus sera égale à celle de la mère), et la concentration dans le lait sera identique à celle du plasma.

Le métabolisme de l'isoniazide est hépatique, il aboutit à des composés principalement inactifs.

La voie principale est l'acétylation, ce qui a pour conséquence d'avoir un effet variable en fonction de l'individu.

En effet, il existe dans la population des acétyleurs lents et des acétyleurs rapides.

Il ne semble pas y avoir de différence d'efficacité de l'isoniazide en fonction de cette variable, néanmoins les effets secondaires neurologiques seraient plus fréquents et plus graves chez les acétyleurs lents.

La détermination du phénotype lent/rapide permet une adaptation posologique.

Les métabolites formés seront insensibles sur les bacilles, mais seront hépatotoxiques.

La demi-vie plasmatique est en moyenne de 1 à 3 heures selon les sujets (1 heure chez les acétyleurs rapides, 3 heures chez les acétyleurs lents).

Celle-ci sera également allongée en cas d'insuffisance hépatique et urinaire.

L'isoniazide est éliminé par voie urinaire ($\frac{3}{4}$ en 24H), il convient donc d'adapter la dose en fonction de l'insuffisance rénale.

Les autres voies d'élimination sont négligeables.

Les effets indésirables principaux de l'isoniazides sont de deux types : hépatotoxicité (due à l'hydrazine) et neurotoxicité.

On note une fréquente élévation des transaminases au cours des premiers mois de traitement.

Le risque d'hépatite aiguë, bien que rare, augmente en cas de prise concomitante avec des inducteurs enzymatiques: rifampicine, pyrazinamide, barbituriques, anesthésiques généraux, alcool, probablement par production d'acide isonicotinique, métabolite toxique.

Il ne semble pas y avoir de relation avec le phénotype d'acétylation.

Il y aura plusieurs types d'atteintes hépatiques :

- hépatite médicamenteuse (sujet âgé, doses fortes, éthyisme chronique, association avec la rifampicine, maladie hépatique préexistante, inducteurs enzymatiques) : celle-ci est en lien avec la transformation du monoacétylhydrazine en un métabolite réactif toxique sur les cellules hépatiques. Le risque est surtout lié à l'âge (maximal de 36 à 65 ans).

Il n'y a pas d'augmentation des cas chez les acétyleurs rapides car ils métabolisent plus rapidement ce métabolite en un métabolite non toxique.

Cette toxicité apparaît le plus souvent dans les six premiers mois de traitement.

- augmentation des transaminases, le plus souvent asymptomatiques, qui disparaissent de façon spontanée malgré la poursuite du traitement.

Une augmentation supérieure à dix fois la norme oblige l'arrêt du traitement.

- Hépatite cytolytique (1% des cas): elle est grave quand elle apparaît dans les deux premiers mois de traitement.

Les symptômes sont les suivants : anorexie, asthénie, troubles digestifs, douleurs abdominales. Elle présente les mêmes signes cliniques, biologiques et histologiques d'une hépatite virale. L'arrêt du traitement est alors obligatoire, et le plus souvent l'hépatite sera résolue.

- hépatite chronique active: on la retrouve le plus fréquemment chez la femme (dans 91% des cas). L'arrêt du traitement est obligatoire.

La neurotoxicité se manifeste par des neuropathies périphériques, une excitation neuropsychique (euphorie, perte de mémoire transitoire).

La carence en pyridoxine est due à l'effet antagoniste de l'isoniazide vis -à -vis de la vitamine B6 (blocage de la phosphorylation et élimination urinaire de la vitamine B6). Elle serait plus fréquente chez les acétyleurs lents et les éthyliques.

L'isoniazide est un inhibiteur enzymatique puissant et peut, en cas d'administration d'antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital...), augmenter leur concentration plasmatique, et donner un surdosage par blocage de leur catabolisme hépatique.

Plus rarement, on note les effets indésirables suivants :

Syndrome lupique, syndrome épaule-main, fièvre, éruptions cutanées, éosinophilie, pellagre, acné, troubles digestifs, myalgies, troubles psychiques accrus par l'association de disulfirame ou d'éthionamide.

En cas de grossesse, le traitement ne doit être envisagé que si nécessaire.

Cependant, une association avec la pyridoxine (vitamine B6) est encouragée.

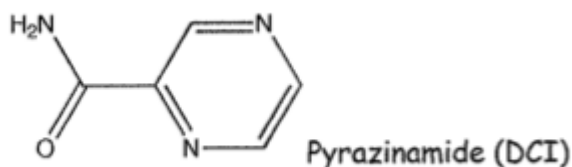
L'allaitement est déconseillé, du fait de son passage dans le lait maternel.

L'isoniazide représente avec la rifampicine le socle du traitement antituberculeux.

3) Pyrazinamide

Pyrazinamide : **PIRILÈNE®** (seul)

RIFATER® (pyrazinamide + rifampicine + isoniazide)



Le pyrazinamide est un dérivé synthétique de la pyrazine, qui est un analogue du nicotinamide.

Le pyrazinamide est bactéricide sur les bacilles intracellulaires quiescents, et sur les bacilles à métabolisme lents contenus dans le caséum.

Pour être actif, le pyrazinamide a besoin d'un pH acide et la présence d'une pyrazinamidase (codée par le gène *pncA*) qui permet de transformer le pyrazinamide en acide pyrazinoïque, le composé actif, qui agirait en inhibant la synthèse des acides gras à chaîne courte du bacille de Koch.

La CMI moyenne du pyrazinamide est de 5 mg/mL vis-à-vis de *M. tuberculosis*.

Les résistances au pyrazinamide sont principalement liées à des mutations dans le gène **pncA** codant pour la pyrazinamidase. Néanmoins, le taux de résistance primaire est nul. Il n'existe pas non plus de résistance croisée aux autres antituberculeux.

Néanmoins, le risque de développer une résistance secondaire serait grand si le médicament était utilisé seul. C'est pourquoi il doit être ajouté à la trithérapie majeure : rifampicine + isoniazide + éthambutol. Le traitement par pyrazinamide ne devra pas excéder 2 mois.

La posologie recommandée est de 30 mg/kg/jour chez l'adulte, avec une dose maximale de 2g/jour, et de 30 à 40 mg/kg/jour chez l'enfant de plus de 3 mois.

Le pyrazinamide sera contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale, de porphyries, d'hyperuricémie non contrôlée par la benzbromarone, ainsi qu'en cas de grossesse/allaitement (pas d'étude de toxicité à ce jour).

L'absorption digestive est rapide avec une biodisponibilité proche de 100%.

Le Tmax est atteint après 3h et reste stable jusqu'à la 6e heure. La fixation aux protéines plasmatiques est faible.

Le pyrazinamide se diffuse facilement dans les tissus (poumons, foie, rein) ainsi que dans les macrophages. Il traverse également la barrière foeto-placentaire, et passe dans le lait maternel.

Il est métabolisé par le foie en acide pyrazinoïque, qui présente *in vivo* la même activité que le pyrazinamide. Celui-ci sera dégradé par la xanthine oxydase en acide 5-hydroxy-pyrazinoïque.

La demi-vie plasmatique est de l'ordre de 9 heures.

L'élimination rénale du pyrazinamide rentre en compétition avec celle de l'acide urique, elle est de l'ordre de 4% pour le pyrazinamide seul, le reste de l'élimination est celle de ces métabolites.

Le pyrazinamide sera contre-indiqué dans les cas suivants :

- insuffisance hépatique
- hyperuricémie
- insuffisance rénale
- porphyrie
- femme enceinte

Les précautions d'emploi sont les suivantes :

- Des cas de toxicité hépatique ont été mis en avant, surtout en cas d'association avec d'autres médicaments hépatotoxiques tels que l'isoniazide. La mise en place de ce traitement devra faire l'objet d'un bilan hépatique préalable, et d'une surveillance clinique et biologique régulière.
- En cas d'instauration de traitement, il convient d'exclure toute insuffisance hépatique et/ou rénale, ainsi que la présence d'une hyperuricémie. Une surveillance clinique et biologique devra être nécessaire durant les 2 premiers mois de traitement.

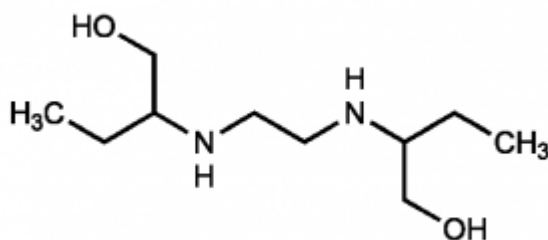
Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants :

- élévation des transaminases (1 à 5%) : une apparition de troubles digestifs ainsi que d'un ictère doit faire rechercher une insuffisance hépatocellulaire.
- Hyperuricémie : souvent transitoire et asymptomatique, qui apparaît les 2 premiers mois de traitement. Dans 1 à 5% des cas, elle est accompagnée d'arthralgies.

On peut également noter le risque d'hépatite cytolytique, hépatites fulminantes, ainsi que de rares cas d'hypersensibilité à la molécule.

4) Ethambutol

Ethambutol: **MYAMBUTOL®**
DEXAMBUTOL®



L'éthambutol est un antituberculeux actif sur les mycobactéries par inhibition de la synthèse des acides mycoliques.

Il est bactériostatique surtout sur les bactéries extracellulaires, par inhibition d'une arabinosyl transférase, enzyme responsable de la synthèse de l'arabinogalactane, un des constituants de la paroi de mycobactérienne.

La résistance de *M. tuberculosis* à l'éthambutol est liée, dans la moitié des cas, à une mutation dans le gène **embB** qui code pour l'arabinosyl transférase.

La posologie est de 20mg/kg/jour chez l'adulte, en une prise par jour à jeun, et 15 à 25 mg/kg/jour chez l'enfant de plus de 3 mois.

L'absorption est de l'ordre de 80% par voie orale, la Cmax est atteinte au bout de 3 heures.

La fixation aux protéines plasmatiques est faible.

La diffusion cellulaire est bonne, et il diffuse largement dans les érythrocytes et les macrophages.

L'élimination est pour 80% par voie rénale sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est de 6 heures si la fonction rénale est normale.

L'éthambutol peut être prescrit chez la femme enceinte (téatogène chez l'animal mais pas chez la femme enceinte) ou chez la femme allaitante (pas de passage dans le lait maternel).

L'éthambutol sera cependant contre-indiqué en cas de névrite optique, d'hypersensibilité à la molécule ou d'insuffisance rénale sévère.

Les précautions d'emploi avant la prescription d'éthambutol sont les suivantes :

- bilan de la fonction rénale avant la prescription : la posologie sera adaptée en fonction de la clairance de la créatinine.

Si la clairance est > 100 ml/min, la dose sera de 20 mg/kg/jour.

Si la clairance est comprise entre 70 ml/min et 100 ml.min, la dose sera de 15

mg/kg/jour.

Si la clairance est < 70 ml/min, la dose sera de 10 mg/kg/jour.

Enfin, si le patient est en hémodialyse, la dose sera de 5 mg/kg/jour, sauf le jour de la dialyse où la posologie sera augmentée à 7,5 mg/kg/jour.

- examen ophtalmique préalable (sur chaque œil séparément), puis entre le 15^e et le 21^e jour de traitement, puis enfin tous les mois.

On va vérifier l'acuité visuelle, le champ visuel, la vision des cœurs, et le fond de l'œil. Cet examen sera particulièrement attentif chez les sujets diabétiques, les sujets alcoolo-tabagiques, chez les patients ayant des antécédents de troubles oculaires, et chez les patients traités par d'autres médicaments ayant la même toxicité visuelle.

- surveillance de l'uricémie (possibilité d'hyperuricémie)

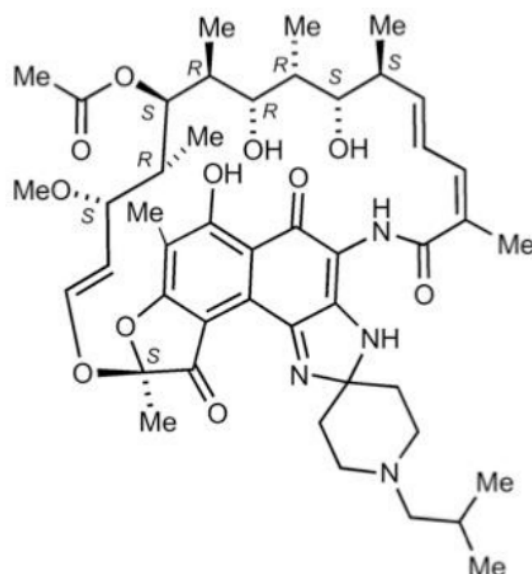
On va également faire attention en cas de prise de topiques gastro-intestinaux (notamment ceux aux sels d'aluminium), on va demander au patient un intervalle de 2 heures entre les deux prises.

Les effets indésirables sont les suivants :

- troubles oculaires dans 0,5 à 2% des cas : névrite optique rétrobulbaire sans atteinte rétinienne, apparaissant plus généralement entre 2 et 3 mois de traitement, favorisée par les fortes doses (notamment en cas d'insuffisance rénale). Ces troubles sont généralement régressifs en 3 à 12 mois après l'arrêt du traitement (qui doit être immédiat).
- plus rarement, on retrouve : troubles gastro-intestinaux, éruption cutanée et purpura allergiques, céphalées, vertiges, leucopénie, hyperuricémie, neuropathies périphériques sensitivo-motrices.

5) Rifabutine

Rifabutine : **ANSATIPINE®**



La rifabutine appartient à la famille des rifamycines. Elle est produite par *Streptomyces mediterranei*.

Elle est commercialisée par voie orale sous forme de gélules.

La posologie recommandée dans le traitement de la tuberculose multirésistante est comprise entre 450 et 600 mg/jour, soit 3 à 4 gélules par jour en prise unique.

La rifabutine est un antibiotique bactériostatique actif sur les BAAR.

Elle est recommandée en cas de traitement de la tuberculose chez les patients atteints du VIH et le traitement des tuberculoses multirésistantes si les bactéries y sont sensibles.

Le mécanisme d'action est le même que celui de la rifampicine, c'est -à -dire qu'elle va inhiber l'ARN polymérase ADN-dépendante.

L'absorption orale de la rifabutine est bonne et rapide. Le pic de concentration plasmatique est atteint en deux à quatre heures.

Néanmoins, la prise de nourriture concomitante peut diminuer l'absorption de la rifabutine.

La diffusion tissulaire est très bonne, hormis dans le cerveau.

La fixation plasmatique est de l'ordre de 91 à 95%.

La rifabutine est un inhibiteur enzymatique, mais il est moins puissant que la rifampicine.

En ce qui concerne son élimination, elle est éliminée essentiellement par voie urinaire, comme ses métabolites. La demi-vie d'élimination est comprise entre 35 et 40 heures.

La rifabutine sera responsable de myalgies, arthralgies, neutropénies, rashes cutanés et modification du goût.

Tout comme la rifampicine, les sécrétions corporelles (larmes, urines, selles) ainsi que la peau peuvent prendre une coloration rouge-orangée.

Elle peut également provoquer des troubles digestifs, des troubles hépatiques, une thrombocytopénie, une anémie et de la fièvre en cas d'association avec d'autres antituberculeux.

La rifabutine sera contre-indiquée avec le velpatasvir et le saquinavir en raison de son activité inhibitrice enzymatique. Elle sera également contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux rifamycines et en cas d'insuffisance rénale.

Elle sera déconseillée avec le posaconazole et le voriconazole (antifongiques), les contraceptifs oestroprogestatifs et progestatifs et le ritonavir.

En ce qui concerne les précautions d'emploi, on évitera l'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante en raison d'absence d'étude.

On surveillera la NFS et la fonction hépatique durant toute la durée du traitement.

Les médicaments du groupe II (injectables) :

Quatre médicaments composent le groupe II : la streptomycine, l'amikacine, la kanamycine et la capréomycine.

On ne détaillera pas les deux derniers puisque ces médicaments ne sont pas commercialisés en France.

6) Streptomycine et amikacine

La streptomycine a, historiquement, été le premier médicament efficace contre la tuberculose.

Grâce aux progrès de la médecine et l'apparition d'autres antituberculeux plus efficaces et moins toxiques, elle a petit à petit cédé sa place, mais reste encore en place dans la stratégie antituberculeuse, malgré sa difficulté d'accès en France.

La streptomycine et l'amikacine appartiennent tous deux à la famille des aminosides. Ce sont des antibiotiques bactéricides qui ont une activité dose-dépendante et leur confèrent un effet bactéricide rapide et puissant.

Ils sont administrés à forte dose, une seule fois par jour, par voie intramusculaire ou intraveineuse.

La dose sera de 15 à 30 mg/kg/jour chez l'adulte, avec un maximum de 1000 mg/jour.

Chez l'enfant, la streptomycine aura une posologie de 20 à 40 mg/kg/jour, et l'amikacine une posologie de 15 à 22,5 mg/kg/jour.

Le mécanisme d'action des aminosides repose sur la fixation à la sous unité 30S des ribosomes. Ils inhibent la synthèse protéique.

Ils diffusent essentiellement dans les milieux extracellulaires, et sont éliminés par voie urinaire sous forme active.

Les effets indésirables de ces médicaments sont les effets indésirables classiques des aminosides : ototoxicité (pouvant aller jusqu'à la surdité), néphrotoxicité, blocage neuromusculaire.

Les fonctions auditives et rénales seront contrôlées durant toute la durée du traitement.

7) Les fluoroquinolones

Les fluoroquinolones sont les médicaments composant le groupe III de la classification de l'OMS.

Ils sont au nombre de 3, classés par ordre d'efficacité : la moxifloxacin, la lévofloxacin et l'ofloxacin.

La lévofloxacin est la molécule de choix, de par l'existence d'études confirmant sa sécurité d'utilisation à long terme (OMS).

Ce sont des antibiotiques à large spectre, bactéricides à dose-dépendance.

Elles inhibent la synthèse et la réplication de l'ADN bactérien en agissant sur la topoisomérase II (ADN gyrase), qui a un rôle dans l'enroulement de l'ADN.

Elles peuvent être administrées par voie orale ou par voie injectable.

Molécule	Posologie	
	Adulte	Enfant
Moxifloxacin	7,5 à 10 mg/kg/jour (maximum 400 mg/jour)	7,5 à 10 mg/kg/jour (maximum 400 mg/jour)
Lévofloxacin	7,5 à 10 mg/kg/jour (maximum 1000 mg/jour)	7,5 mg à 10 mg/kg/jour (maximum 750 mg/jour, en deux prises)
Ofloxacin	12 à 20 mg/kg/jour (maximum 1000 mg/jour)	15 à 20 mg/kg/jour (maximum 800 mg/jour)

Les posologies seront adaptées en cas d'insuffisance rénale pour la lévofloxacin et l'ofloxacin.

La biodisponibilité et la diffusion des fluoroquinolones sont excellentes. Elles diffusent largement dans les tissus et dans les cellules.

Elles sont éliminées par voie urinaire (pour la lévofloxacin et l'ofloxacin) et biliaire (pour la moxifloxacin).

En ce qui concerne les effets indésirables :

- troubles digestifs (nausées, vomissements...)
- troubles neuropsychiques (vertiges, céphalées, confusion)
- manifestations cutanées (photosensibilisation, hypersensibilité)
- troubles hématologiques (anémie hémolytique, neutropénie, thrombocytopénie)
- troubles cardiaques (**allongement de l'espace QT, risque de torsade de pointe**)
- tendinopathies

Elles sont contre-indiquées en cas d'hypersensibilités aux fluoroquinolones, épilepsie, déficit en G6PD, antécédents de tendinopathie, grossesse et allaitement, enfants en période de croissance.

La moxifloxacin est contre-indiquée avec les médicaments torsadogènes à cause de l'augmentation du risque de torsade de pointe.

Les médicaments du groupe IV :

8) Les thioamides

On va retrouver dans ce groupe l'ethionamide et le prothionamide. Ce sont des dérivés de l'acide nicotinique.

L'ethionamide est disponible sous autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn) sous le nom de Trecator alors que le prothionamide n'est plus disponible en France.

La posologie est de 15 à 20 mg/kg/jour chez l'adulte et chez l'enfant, sans dépasser la dose de 1000mg/jour.

Ils sont apparentés à l'isoniazide, et ils ont un mécanisme d'action similaire : la synthèse des acides mycoliques est inhibée.

Ce sont des prodrogues qui seront activées par la mono-oxygénase EthA retrouvée dans les bacilles tuberculeux.

Les effets indésirables digestifs seront quasiment systématiquement rencontrés.

Ils peuvent également causer des troubles hépatiques, des troubles endocriniens, des syndromes dépressifs, et sont potentiellement tératogènes.

9) La cyclosérine

C'est un analogue de l'acide aminé D-alanine.

La cyclosérine est un antibiotique à large spectre, qui agit sur *M. tuberculosis* en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire en bloquant la formation de peptidoglycanes.

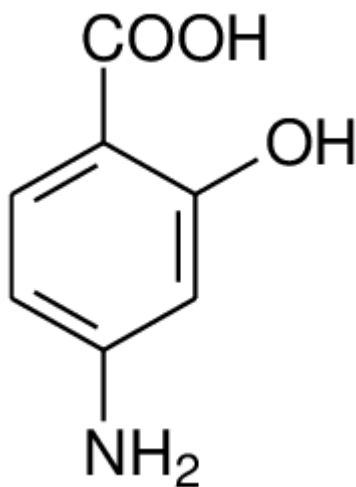
La posologie est de 15 à 20 mg/kg/jour chez l'adulte, et 10 à 20 mg/kg/jour chez l'enfant en une seule prise. La dose maximale sera de 1000 mg/jour.

Les effets indésirables sont essentiellement neurotoxiques avec l'apparition de convulsions, troubles du comportement, trouble du langage, céphalées, confusions, vertiges et dépressions.

La prescription concomitante de vitamine B6 peut prévenir les effets neurotoxiques.

10) Acide para-aminosalicylique (PAS)

GRANUPAS®



Le PAS est un agent bactériostatique agissant sur *M. tuberculosis*.

Il inhibe la résistance induite par la streptomycine et isoniazide. Son mécanisme d'action est encore méconnu mais il reposerait sur l'inhibition de la synthèse d'acide folique et/ou sur l'inhibition de la synthèse de mycobactine qui est l'un des composants de la paroi bactérienne, par diminution de la captation de fer par *M. tuberculosis*.

Il inhibe la résistance bactérienne induite par la streptomycine et l'isoniazide, d'où la nécessité d'une association obligatoire.

L'absorption est variable (Tmax obtenue entre 1,5 et 24 heures), la distribution tissulaire est bonne.

L'élimination est principalement urinaire.

Le PAS est utilisé dans le traitement de la tuberculose multirésistante.

La posologie est de 4g, 3 fois par jour chez l'adulte, et de 150 mg/kg/jour en 2 prises chez l'enfant de plus de 28 jours.

La durée du traitement est généralement de 24 mois.

Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité, et en cas d'insuffisance rénale sévère.

Les effets indésirables principaux sont les suivants:

- Fréquents (1 à 10%) : douleurs abdominales, vomissements, diarrhées, nausées, vertiges, syndrome vestibulaire, hypersensibilité cutanée, rash
- Rares (< 1%): malabsorption, ulcère digestif, ictère, urticaire, hypothyroïdie (chez les patients VIH+ essentiellement).

Une désensibilisation est néanmoins possible. Elle se fait en administrant une dose de 10mg de PAS en une fois. La dose est doublée ensuite tous les deux jours, jusqu'à l'obtention d'une dose d'1g.

En cas d'apparition de réaction cutanée ou de fièvre, la dose est diminuée au palier inférieur ou l'augmentation des doses est suspendue pendant une courte période.

Il convient d'avoir des précautions d'emploi en cas :

- d'insuffisance rénale légère à modérée car il y a un risque d'accumulation de PAS.
- d'ulcère gastro-duodéal
- d'insuffisance hépatique : surveillance accrue
- grossesse et allaitement : administration déconseillée
- il y a une diminution d'absorption de la vitamine B12.
- association déconseillée avec la diphénylhydramine

Les médicaments du groupe V :

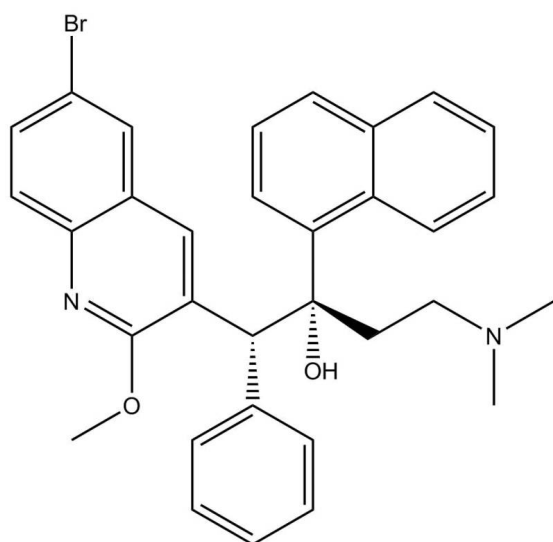
Ils sont utilisés dans le traitement de la tuberculose multirésistante.

L'OMS a recommandé plusieurs stratégies dans ce cas avec différents groupes :

- groupe A : fluoroquinolones, bédaquiline et linézolide
- groupe B (en 2e choix en complément du groupe A) : clofazimine et cyclosérine
- groupe C (si les deux précédents groupes sont inutilisables) : delamanide, carbapénèmes, amikacine (ou streptomycine), ethionamide ou prothionamide, PAS.

11) Bédaquiline

SIRTURO®



La bédaquiline est une diarylquinoline.

Elle inhibe spécifiquement l'ATP synthase mycobactérienne avec un effet bactéricide sur les bacilles en réplique et les bacilles dormants.

Son absorption est favorisée par la prise de nourriture avec un pic plasmatique à 5 heures avec une fixation plasmatique élevée (de l'ordre de 99%).

Son élimination est hépatique, métabolisé par le CYP3A4, et éliminé dans les fèces.

La demi-vie terminale est très longue, de l'ordre de 2 à 8 mois.

Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la MDR.

La posologie est décroissante : 400 mg/jour en une prise les 2 premières semaines puis 200 mg 3 fois par semaine de la semaine 2 à 24, avec une durée de traitement totale de 24 semaines, chez l'adulte.

Chez l'enfant, on retrouvera des posologies décroissantes mais qui seront adaptées en fonction du poids :

Poids corporel	Posologie recommandée	
	Semaine 1 et 2	Semaines 3 à 24
Poids compris entre 15 et 20 kgs	160 mg par voie orale une fois par jour	80 mg par voie orale trois fois par semaine
Poids compris entre 20 et 30 kgs	200 mg par voie orale une fois par jour	100 mg par voie orale trois fois par semaine
Poids supérieur à 30 kgs	400 mg par voie orale une fois par jour	200 mg par voie orale trois fois par semaine

Ce traitement sera réservé à l'adulte et chez l'enfant de plus de 15 kg.

Les effets indésirables sont les suivants :

- Très fréquents (fréquence supérieure à 10%) : nausées, arthralgies, céphalées, vomissements, sensations vertigineuses
- Fréquents (fréquence comprise entre 1 et 10%) : diarrhée, myalgies, élévation des transaminases, allongement de l'espace QT.

Il convient de réaliser un ECG avant le traitement, et d'en réaliser un tous les mois au minimum au cours du traitement.

Le potassium, le calcium et le magnésium sériques doivent être mesurés et corrigés au préalable.

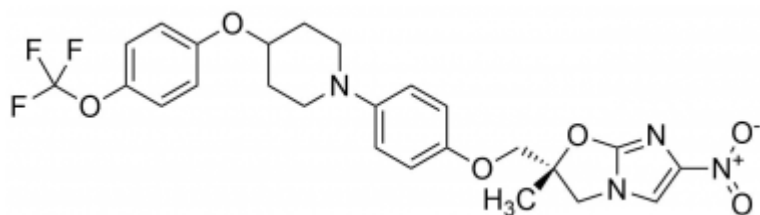
La prise d'alcool ou de tout autre médicament potentiellement hépatotoxique doivent être évités.

On réalisera une surveillance mensuelle de la biologie hépatique.

En ce qui concerne les interactions médicamenteuses, l'association de la bédaquiline avec les inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4 sera déconseillée, ainsi que l'association avec les fluoroquinolones.

12) Delamanide

DELTYBA®



Le delamanide est un inhibiteur spécifique de la synthèse des composants de la paroi cellulaire des mycobactéries. Il va empêcher la synthèse des acides méthoxymycoliques et cétomycoliques.

Il est indiqué en cas de tuberculose pulmonaire multirésistante, en association appropriée avec d'autres médicaments actifs lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique est impossible.

La posologie est de 100 mg deux fois par jour. La durée totale du traitement est de 24 semaines.

En population pédiatrique, la posologie est adaptée en fonction du poids :

- poids compris entre 30 et 50 kgs : 50 mg deux fois par jour durant 24 semaines
- poids supérieur à 50 kgs : 100 mg deux fois par jour durant 24 semaines.

Le delamanide doit être administré au cours d'un repas pour une meilleure absorption.

La fixation aux protéines plasmatiques est élevée (>99%), mais le volume de distribution également (2100 L) ce qui montre une bonne diffusion tissulaire.

Les contre-indications sont les suivantes :

- hypersensibilité au delamanide ou à un excipient
- albumine sérique < 2,8 g/L
- co-administration avec de puissants inducteurs du CYP3A4

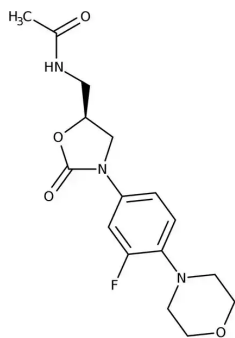
Avant l'instauration du traitement, il est nécessaire de réaliser un ECG ainsi qu'un dosage de la kaliémie, calcémie et magnésémie. En effet, l'un des effets indésirables majeurs et le plus fréquent est l'allongement de l'intervalle QT (fréquence de 10%). Ce risque est accru en cas d'hypoalbuminémie (< 28 g/l) et en cas d'hypokaliémie. Un contrôle de l'ECG ainsi qu'un dosage d'électrolytes sériques seront effectués tous les mois au minimum.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : nausées, vomissements, sensation vertigineuse, anorexie, hyperkaliémie, hyperuricémie.

On évitera d'administrer ce traitement en cas d'insuffisance cardiaque, d'intervalle QT > 450 ms, d'hypokaliémie.

On évitera également d'utiliser ce médicament en cas de grossesse/allaitement (pas d'études réalisées à ce jour).

13) Linézolide



Il appartient à la classe des oxazolidinones.

Il aura une activité bactéricide sur *M. tuberculosis*.

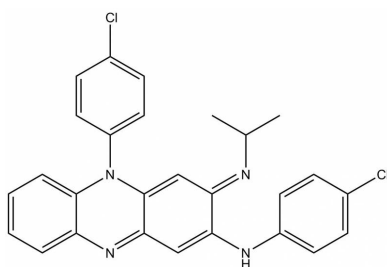
Le linézolide va se fixer sur la sous-unité 50S du ribosome bactérien, et va perturber la réplication de l'ADN et inhibe la synthèse des protéines des mycobactéries.

La posologie sera de 1200 mg/jour en deux prises chez l'adulte, et pourra être diminuée à 600 mg par jour après 4 à 6 semaines de traitement afin d'atténuer les effets indésirables.

Les effets indésirables les plus fréquents seront d'ordre digestif (nausées, vomissements, diarrhées), ainsi que des céphalées.

Le linézolide sera contre-indiqué avec les médicaments sérotoninergiques (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, tramadol, opioïdes, dextrométhorphan, antihistaminiques...)

14) Clofazimine



C'est un médicament actuellement utilisé dans le traitement de la lèpre, mais son activité bactéricide contre *M. tuberculosis* a été démontrée dans certaines études.

Un essai clinique est également en cours, portant le nom de CLO-FAST, est en train d'évaluer l'efficacité d'un traitement combinant la clofazimine et la rifapentine, dans le but de diminuer le traitement de la tuberculose à 3 mois. Il est actuellement en essai

de phase II et est coordonné par le National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) aux États-Unis.

Le mécanisme d'action n'est néanmoins pas clairement défini. On suppose qu'elle agirait au niveau de la membrane des mycobactéries, sur les transporteurs d'ions et sur la chaîne respiratoire.

À ce jour, elle est utilisée dans le traitement des tuberculoses ultrarésistantes plutôt que dans les tuberculoses multirésistantes, à une posologie de 100 à 300 mg/jour chez l'adulte.

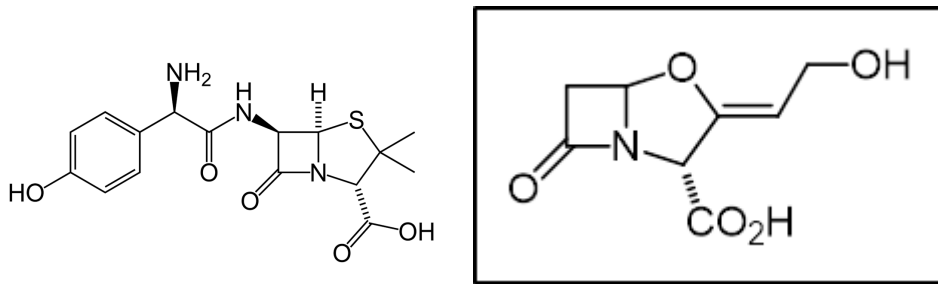
La toxicité de la clofazimine se manifeste par une coloration réversible rouge à noire de la peau, du contour des paupières, de la sueur, des larmes, des crachats, des selles et des urines...

La clofazimine peut également provoquer :

- sécheresse
- démangeaisons
- troubles digestifs

Une protection solaire sera obligatoire lors du traitement par cet antibiotique.

15) Amoxicilline/acide clavulanique

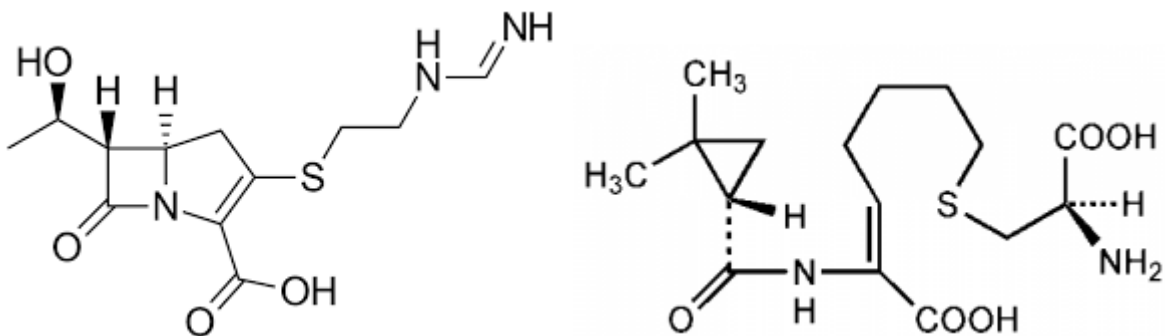


C'est une association d'une pénicilline (amoxicilline) et d'un inhibiteur de bêta-lactamase (acide clavulanique).

Cette association est considérée comme un antituberculeux faible, elle sera souvent utilisée lorsqu'un traitement par les classes I à IV ne sera pas envisageable et du fait que son coût est faible, les effets indésirables sont mineurs, et il est largement disponible partout.

Les effets indésirables seront essentiellement digestifs (nausées, vomissements, diarrhées).

16) Imipénème/cilastatine



Cette spécialité associe un antibiotique de la famille des bêta-lactamines (classe des carbapénèmes) et un inhibiteur d'une enzyme rénale, la dihydropeptidase-I.

L'inhibition de la dihydropeptidase permet d'éviter le métabolisme et l'inactivation de l'imipénème, qui va exercer son effet bactéricide sur la paroi cellulaire.

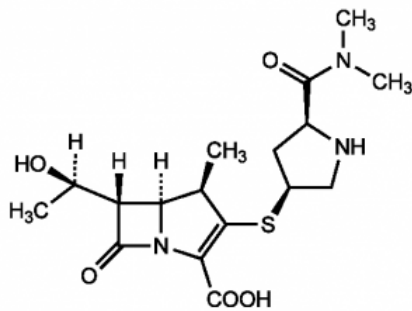
La posologie sera de 500 à 1000 mg toutes les 6 heures par voie intraveineuse.

Les effets indésirables sont les suivants :

- éruptions cutanées
- nausées

- vomissements, diarrhées
- élévation des transaminases et des phosphatases alcalines

17) Méropénème



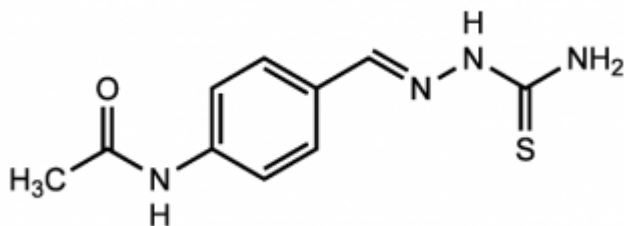
Tout comme l'impénème, il appartient à la famille des bêta-lactamases et la classe des carbapénèmes.

L'activité bactéricide est active sur les bacilles dormants. L'efficacité sera augmentée en cas d'administration concomitante avec l'acide clavulanique (inhibiteur de bêta-lactamase).

La dose maximale sera de 2g trois fois par jour chez l'adulte, et 40 mg/kg trois fois par jour chez l'enfant.

Les troubles digestifs, les éruptions cutanées, l'inflammation au site d'injection, et l'augmentation des enzymes hépatiques sont les effets indésirables les plus fréquents.

18) La thioacétazone



Elle possède une activité bactériostatique sur *M. tuberculosis*.

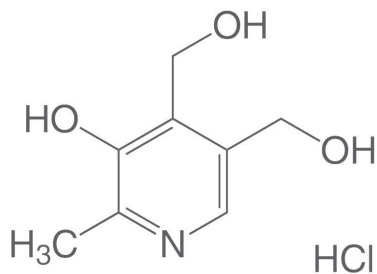
Elle inhiberait la cyclopropane synthase de l'acide mycolique, présent dans la paroi des bactéries. Elle arrêterait donc la synthèse de l'acide mycolique.

Elle n'est cependant pas commercialisée en France.

21) Traitements adjuvants aux antituberculeux

Il existe également des traitements adjuvants aux traitement antituberculeux :

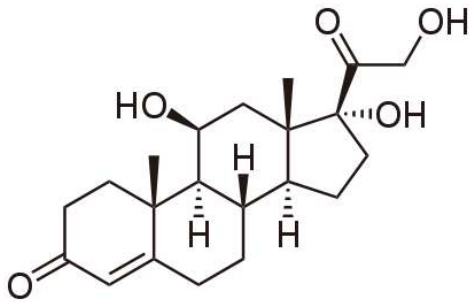
⇒ La pyridoxine (vitamine B6)



La vitamine B6 à la dose de 20 mg/jour ou 250 mg/semaine prévient la neuropathie périphérique causée par l'isoniazide. Il ne sera pas envisagé systématiquement, l'usage sera recommandé chez les patients à risques tels que :

- femmes enceintes ou allaitantes
- sujets alcoolodépendants
- personnes âgées
- sujets dénutris
- diabétiques
- insuffisants rénaux
- sujets co-infectés avec le VIH
- enfants nourris au sein.

⇒ Les corticoïdes:



La corticothérapie sera indiquée dans le traitement de la tuberculose neuro-méningée, la tuberculose urinaire, la tuberculose miliaire et la péricardite tuberculeuse.

Elle pourra être également prescrite en cas d'épanchement liquidien, d'obstruction bronchique ou de réaction paradoxale chez les patients atteints du VIH.

On va néanmoins utiliser les corticoïdes avec précaution, car ils risquent d'accroître l'infection tuberculeuse.

On va surtout prescrire la prednisolone ou la prednisone par voie orale, pendant 6 à 12 semaines.

Comme tout traitement par corticoïdes, l'arrêt se fera progressivement et par paliers, afin de ne pas risquer une insuffisance surrénalienne.

2.4.3 Vaccin contre la tuberculose

La vaccination par le bœlle de Calmette et Guérin (BCG) consiste à induire l'immunité contre *M. tuberculosis*.

C'est le seul vaccin commercialisé contre la tuberculose à ce jour.

Il est constitué de bacilles vivants atténués.

La souche originelle qui a servi à fabriquer le vaccin BCG provient d'un isolat de *M. bovis*, dont la virulence a été atténuée au laboratoire au moyen de plus de 230 passages sur des tranches de pomme de terre immergées dans la bile de bœuf glycéinée.

Ce vaccin a été utilisé pour la première fois chez l'homme en 1921 et a été depuis distribué largement dans le monde entier.

A l'heure actuelle, on compte 7 souches filles de BCG et 18 fabricants du vaccin dans le monde.

En France, la vaccination BCG a été réglementée en 1950, époque à laquelle la situation épidémiologique de la tuberculose était très différente de celle d'aujourd'hui.

Même si le BCG est le vaccin pour lequel la couverture vaccinale est la plus élevée dans le monde, il existe à l'heure actuelle des questionnements concernant son efficacité et son impact épidémiologique.

Les scientifiques divergent quant à sa place comme outil de lutte contre la tuberculose, tout du moins dans les pays industrialisés. Cela est attesté par la diversité des stratégies de mise en place de la vaccination BCG au sein même de l'union européenne.

En France, la vaccination BCG chez les enfants n'est plus obligatoire depuis 2007, mais reste tout de même recommandée dès la naissance chez certains enfants :

- enfants vivant en Île-de-France ou en Guyane,
- enfants ayant séjourné au moins 1 mois en zone d'endémie
- enfants dont au moins 1 des parents est issu d'une zone d'endémie
- enfants nés dans une zone d'endémie
- enfants ayant des antécédents familiaux de tuberculose

La vaccination est recommandée à partir de l'âge de 1 mois, idéalement à 2 mois, jusqu'à l'âge de 15 ans.

Pour les enfants ayant un membre de leur entourage atteint d'une tuberculose récente (moins de 5 ans), la vaccination est recommandée avant la sortie de la maternité.

La vaccination des professionnels de santé et des étudiants du secteur sanitaire et social n'est également plus obligatoire depuis 2019.

Le vaccin est contre-indiqué dans le cas de déficits immunitaires touchant l'immunité cellulaire, dont l'infection par le VIH, ainsi que dans les dermatoses infectieuses en évolution (contre-indication temporaire).

Le BCG diminue le risque de tuberculose dans les 10 ans qui suivent chez 80% des sujets vaccinés et dans les 20 ans qui suivent chez 50% d'entre eux. La durée de la protection est parallèle à celle de la réaction d'hypersensibilité tuberculinique.

Un virage des tests tuberculiniques est observé dans 90 à 95% des cas avec le vaccin intradermique, mais une résistance au vaccin est possible dans 1 à 5% des cas avec absence de virage des tests tuberculiniques après plusieurs BCG.

La dose exacte du vaccin est de 0,1 ml et 0,05 ml chez l'enfant avant 2 ans. L'injection est intradermique stricte avec création d'une papule intradermique de 5 à 8 mm de diamètre.

L'intervalle légal et théorique entre le BCG et d'autres vaccins est de 1 mois, mais le BCG (inoculé à part) peut être fait le même jour que tout autre vaccin.

Les effets indésirables sont les suivants :

- micro-ulcération superficielle normale au site d'inoculation, apparaissant après 15-20 jours, et cicatrisant rapidement (à traiter avec un pansement sec)
- adénites régionales inflammatoires simples apparaissant 3 à 5 semaines après le vaccin, et disparaissant spontanément 1 mois après.
- adénites suppurées ou "bécégites" favorisées par une technique défectueuse et par le jeune âge, guérissant par résorption ou calcification ou après fistulation, ou évoluant par suppuration sur plusieurs semaines ou moins (traitement par évacuation du caséum, ou par 1 à 3 injections locales d'isoniazide, ou plus rarement par exérèse chirurgicale)

2.5 Suivi

2.5.1 Suivi clinique

La fréquence des consultations cliniques dépend de l'état clinique du patient et de son évolution.

En moyenne, pour un patient traité en ambulatoire et sans problèmes particuliers, il est recommandé d'organiser une consultation par semaine le premier mois, une semaine sur deux le deuxième mois, et ensuite tous les mois les mois suivants.

Le patient doit être pesé à chaque consultation, et les posologies doivent être adaptées si nécessaire.

Le but étant de surveiller l'évolution de la maladie et de permettre la mise en évidence d'une mauvaise observance, la présence d'un effet secondaire médicamenteux ou enfin une antibiorésistance.

Les examens bactériologiques sont répétés à 2 mois.

Si cet examen est négatif, le patient passe en phase de continuation de son traitement.

La répétition de cet examen à 5 mois peut poser problème en l'absence d'expectorations spontanées. Dans ce cas, on peut proposer la méthode d'induction de crachats à l'aide de solution saline hypertonique.

Si l'examen bactériologique est positif, un deuxième antibiogramme doit être réalisé en cas de suspicion d'antibiorésistance. Si tel est le cas, on envisage alors de tester les antituberculeux de deuxième ligne.

Une radiographie thoracique est à réaliser à 2 mois afin de vérifier la bonne évolution des lésions thoraciques.

La radiographie thoracique réalisée à la fin du traitement peut, quant à elle, servir de référence dans le cas d'une récurrence éventuelle.

Si toutefois des séquelles sont mises en évidence, il faudra contrôler 6 mois après la chimiothérapie antituberculeuse.

Un examen ophtalmique centré sur le champ visuel et la discrimination des couleurs doit être programmé en début de traitement, si l'éthambutol est prescrit.

Il n'est pas nécessaire de le répéter systématiquement. Il faudra avertir le patient quant aux troubles de la vision éventuels liés à la prise de cet antibiotique, et conseiller au patient une consultation immédiate si des troubles de la vision apparaissent durant le traitement.

Néanmoins, le suivi n'est pas nécessaire chez l'enfant aux doses thérapeutiques.

Le test VIH est proposé selon la règle des C : conseil, consentement, confidentialité.

2.5.2 Suivi biologique

Les examens sanguins demandés à l'initiation du traitement serviront de référence tout au long du traitement.

Les examens biologiques effectués à l'instauration du traitement sont les suivants :

- créatininémie
- uricémie
- transaminases plasmatiques
- NFS
- VS/CRP
- Sérologie VIH (si le patient donne son consentement).

Si ces examens sont anormaux dès le départ, une surveillance renforcée sera mise en place.

Une adaptation des posologies ou du schéma thérapeutique sera éventuellement nécessaire.

Par contre, si les examens sont normaux, ils pourront être répétés pendant le traitement si des effets secondaires apparaissent en lien avec les antibiotiques utilisés ou si le patient a des facteurs de risques particuliers, notamment hépatiques (femme enceinte, post partum, sujet diabétique, sujet alcoolique, VIH+, patient dénutri...).

Étant donné le risque de cytolyse hépatique avec 3 des antibiotiques de première ligne, le suivi hépatique devra être instauré même chez les patients non à risque.

Le suivi hépatique doit être réalisé régulièrement : à J15, M1 et M2, ainsi que devant tout signe d'atteinte hépatique (ictère...).

Il est également important, lorsque nous sommes face à une patiente en âge de procréer, de s'assurer tout au long du traitement de l'éventualité d'une grossesse, afin de réévaluer en toute sécurité le traitement.

2.5.3 Déclaration obligatoire

La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire (28).

Pour ce faire, il y a deux procédures à suivre pour la déclarer : le signalement et la notification.

Dès lors qu'une tuberculose est diagnostiquée ou suspectée, le médecin doit la signaler le plus rapidement possible, par téléphone ou encore par fax, au médecin de l'ARS de son lieu d'exercice.

Le signalement va permettre de mettre en place des mesures de prévention, que ce soit individuelles ou collectives, tout autour du patient tuberculeux.

Une enquête sur l'origine de la contamination du patient et des actions pour réduire la contamination peuvent également être mises en place si besoin.

La notification anonymisée s'effectue après le signalement.

Une fois le diagnostic clinique et biologique posé, le médecin va compléter une fiche de notification et va la transmettre à l'ARS (annexe 1).

La fiche de notification comportera plusieurs renseignements, comme :

- l'identification du médecin qui déclare (cela peut être également un biologiste)
- des renseignements sur le patient (sexe, date et lieu de naissance, adresse...)
- la date du début de traitement
- la localisation de la tuberculose (si elle est pulmonaire, intestinale...)
- les résultats des examens biologiques
- ...

Les informations contenues dans cette fiche vont servir à l'analyse et le suivi de l'évolution de la tuberculose en France, afin d'évaluer l'épidémiologie.

Les cas de tuberculose latente chez les enfants de moins de 15 ans doivent être également notifiés, au même titre que les cas probables ou avérés de tuberculose maladie.

Depuis 2007, les patients atteints de tuberculose maladie vont devoir notifier les issues de traitements antituberculeux. Ce document devra être complété dans l'année suivant le diagnostic ou le début de traitement. (Annexe 2)

III. État des lieux des connaissances des équipes officinales

3.1 Établissement d'un questionnaire

Nous venons de voir en première partie que la tuberculose est une maladie infectieuse endémique, mais avec de grandes disparités en fonction du territoire dans lequel nous pouvons exercer.

Nous avons donc réfléchi à proposer et diffuser un questionnaire simple, afin de recueillir le ressenti de nos confrères et collaborateurs sur leurs connaissances à propos des traitements antituberculeux, de leurs effets indésirables, ainsi que sur leur aisance au comptoir par rapport à ceux-ci.

Nous avons donc préparé une série de 7 questions :

- une question sur la fonction du collaborateur (pharmacien, préparateur, étudiant, apprenti)
- une question sur la localisation du collaborateur (en fonction du nombre d'habitants approximatif sur le lieu d'exercice)
- une question sur un antécédent éventuel d'une délivrance d'un traitement antituberculeux
- une question sur le ressenti au moment de la délivrance (aisance)
- une question sur l'autoévaluation du niveau de connaissance du collaborateur (faible, modéré, élevé)
- une question sur le ressenti du niveau de formation sur la tuberculose (le collaborateur se sent-il assez formé sur la tuberculose?)
- et enfin une question sur leur volonté ou non d'acquérir un guide pratique sur la délivrance des traitements antituberculeux à l'officine.

Le questionnaire a donc été préparé via Google-form, et l'autorisation de diffusion a été demandée à Madame Le Doyen de la faculté de pharmacie de Lille.

Une fois que l'autorisation a été donnée, nous avons diffusé ce questionnaire sur les réseaux sociaux, et je l'ai également partagé à mon équipe officinale ainsi qu'à mes camarades de promotion.

Le questionnaire a été diffusé plusieurs mois, et nous avons recueilli 63 réponses, avec un large panel de réponses.

3.2 Recueil et analyse des données récupérées

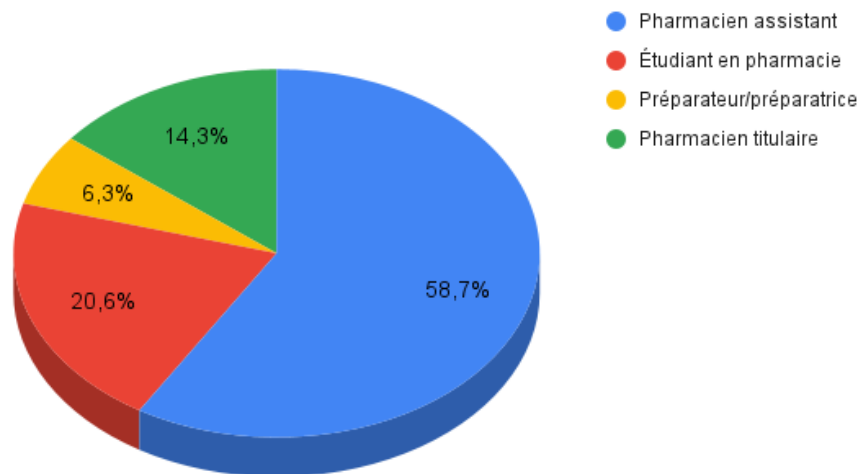


Figure 10 : Question portant sur la fonction exercée dans l'officine de la personne répondant au questionnaire.

Sur ce graphique, nous constatons qu'une majorité de pharmaciens (73% des réponses) ont répondu au questionnaire.

Sur les 63 participants, 46 d'entre eux sont pharmaciens (assistants et titulaires confondus).

Parmi eux, 37 sont pharmaciens assistants, et 9 sont pharmaciens titulaires.

Nous avons également eu 13 réponses d'étudiants en pharmacie, ainsi que 4 préparateurs/préparatrices en pharmacie.

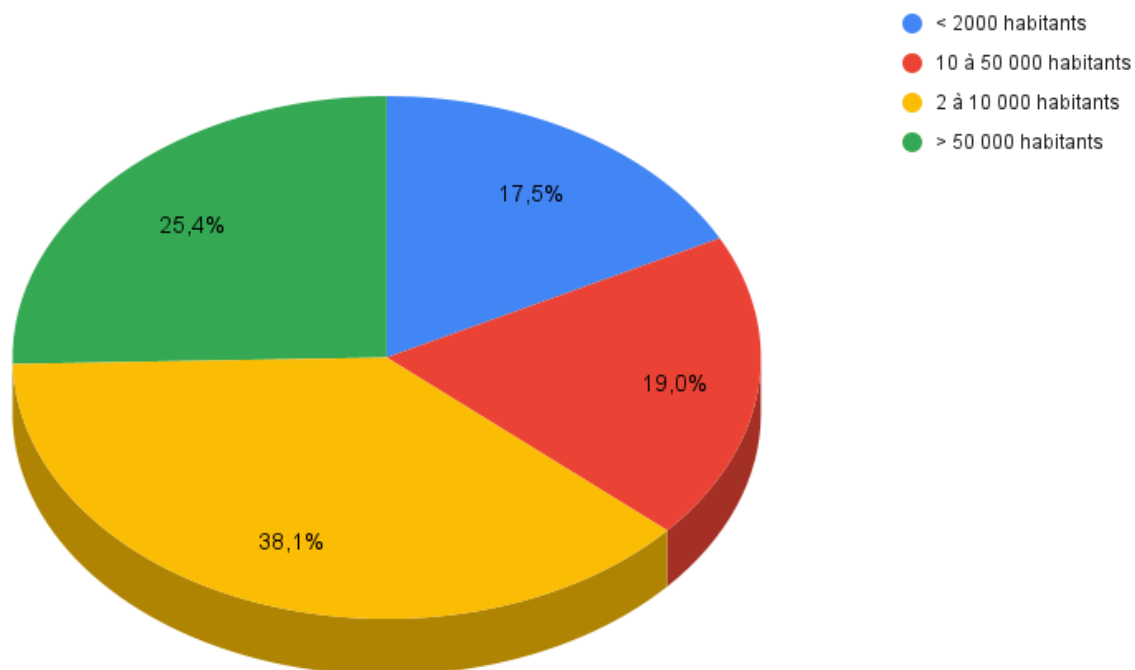


Figure 11 : Question sur la démographie dans laquelle se situe l'officine.

Sur ce graphique, nous constatons que la localisation des participants est très variable, avec tout de même plus d'un tiers des répondeurs qui exercent dans des petites villes de 2 à 10 000 habitants.

Un quart des participants exerce en agglomération.

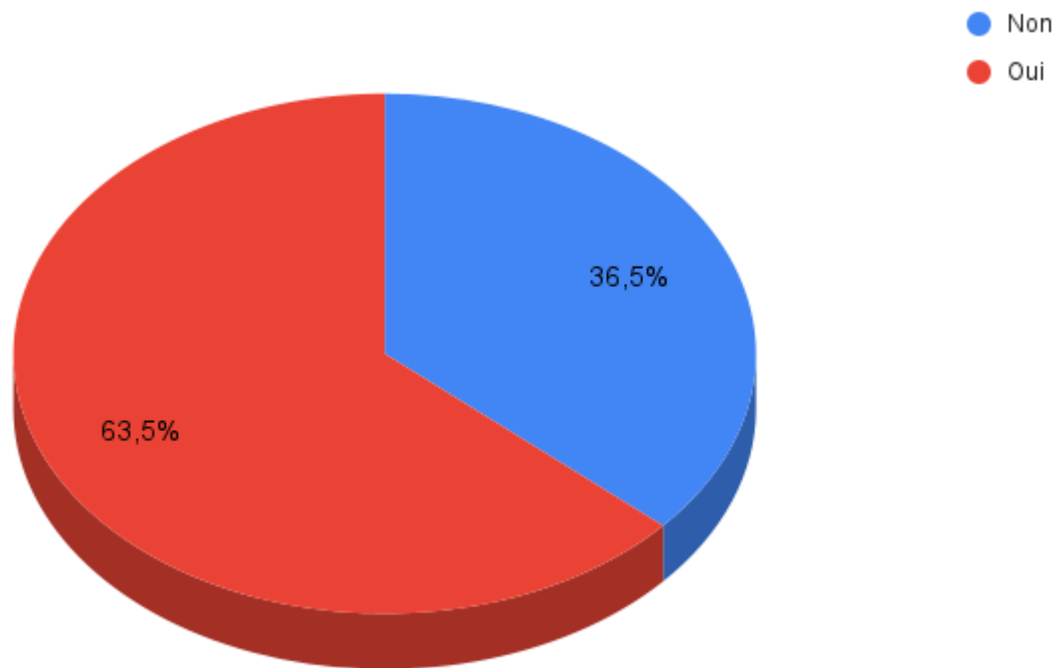


Figure 12: Question sur les antécédents de délivrance des antituberculeux.

La question posée était : “Avez-vous déjà personnellement délivré des médicaments antituberculeux?”.

Ce graphique nous montre qu’une grosse majorité des participants (40 d’entre eux), ont déjà personnellement délivré des traitements antituberculeux.

Parmi ceux qui ont déjà délivré des traitements antituberculeux,

- 24 d’entre eux sont pharmaciens assistants
- 6 sont étudiants en pharmacie
- 8 sont pharmaciens titulaires
- 2 sont préparateur/préparatrice en pharmacie.

Parmi les personnes qui ont répondu oui à cette question,

- 3 exercent dans une commune comprenant moins de 2 000 habitants,
- 13 exercent dans une commune comprenant de 2 à 10 000 habitants
- 11 exercent dans une commune comprenant de 10 à 50 000 habitants
- 13 exercent dans une commune de plus de 50 000 habitants

Cela nous montre que malgré la disparité des cas dans les régions françaises, les traitements antituberculeux sont amenés à être délivrés dans n’importe quelle officine de France, qu’importe sa localisation.

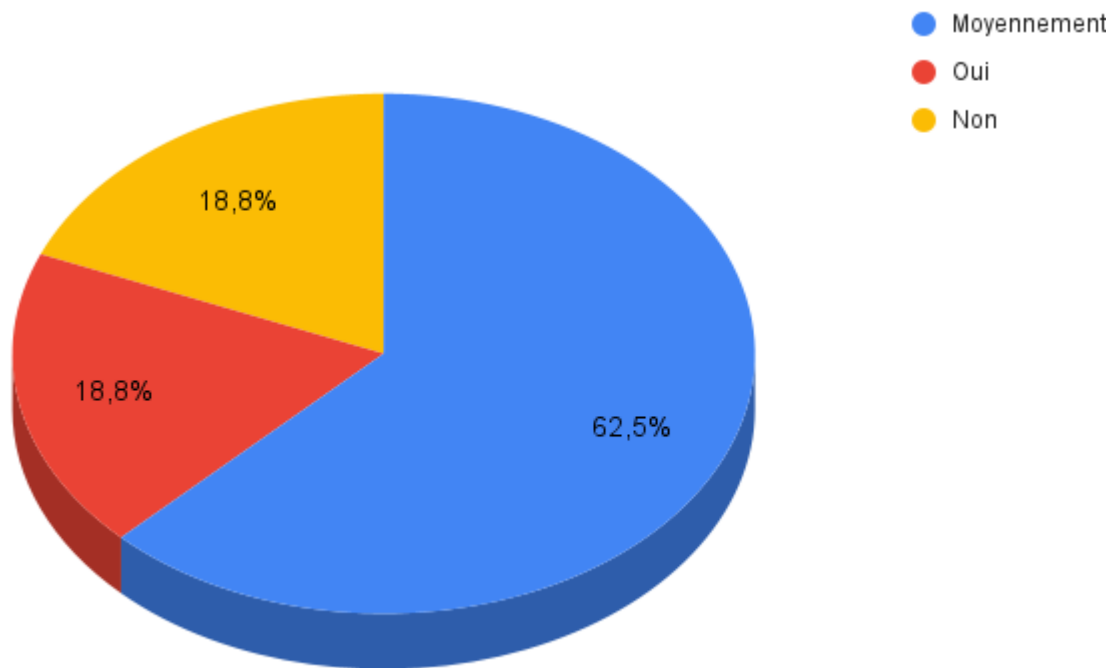


Figure 13: Question sur l'aisance de la personne lors de la délivrance des traitements antituberculeux au comptoir.

Grâce à ce graphique, on peut prendre conscience de l'aisance des praticiens face à la délivrance des traitements antituberculeux.

La question posée s'adressait aux personnes qui avaient répondu "oui" à la question précédente.

3 réponses étaient proposées : "oui", "moyennement" ou "non".

Nous pouvons voir que nous avons eu 48 réponses, alors qu'uniquement 40 personnes ont déjà délivré personnellement des traitements antituberculeux. Nous allons tout de même prendre en compte les réponses, dans l'éventualité où les personnes qui ont répondu ont pu aider à la délivrance de traitements antituberculeux, même si ce n'étaient pas leur patient direct.

Parmi les 48 personnes ayant répondu à la question :

- 9 se sentaient à l'aise lors de la délivrance, dont 8 pharmaciens adjoints et 1 pharmacien titulaire.
- 30 se sentaient moyennement à l'aise lors de la délivrance, dont 17 pharmaciens assistants, 4 étudiants en pharmacie, 5 pharmaciens titulaires et 1 préparatrice.
- 8 ne se sentaient pas du tout à l'aise lors de la délivrance, dont 4 pharmaciens assistants, 1 titulaire d'officine, 2 étudiants en pharmacie, 2 préparateurs(trices) en pharmacie.

On peut voir que la grande majorité des participants maîtrise peu, voire pas du tout le sujet des antituberculeux à l'officine.

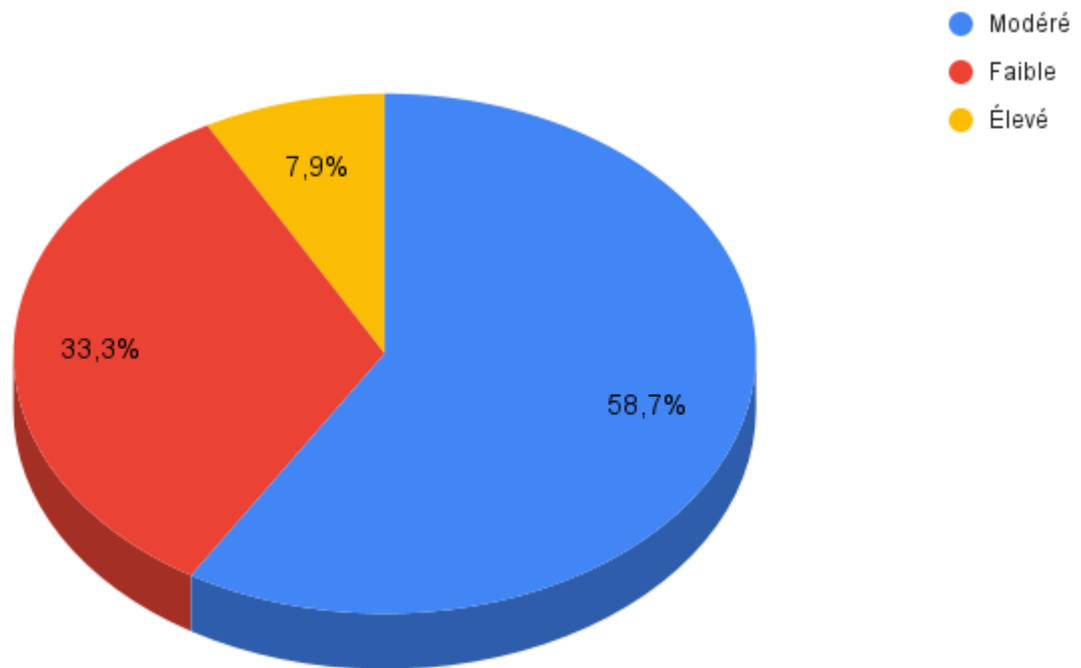


Figure 14: Question sur les connaissances des traitements antituberculeux.

Cette question permet de comprendre le ressenti des participants face à leur connaissances sur les traitements antituberculeux.

- 37 pensent que leurs connaissances sont modérées
- 20 pensent que leurs connaissances sont faibles
- 5 estiment que leurs connaissances sont élevées.

Parmi ceux qui estiment que leurs connaissances sont faibles :

- 11 sont des pharmaciens adjoints, 5 d'entre eux ont déjà délivré des traitements antituberculeux.
- 3 sont préparateurs(trices), 1 d'entre eux a déjà délivré des traitements antituberculeux.
- 3 sont étudiants en pharmacie, 1 d'entre eux a déjà délivré des traitements antituberculeux.
- 4 sont des pharmaciens titulaires, 3 d'entre eux ont déjà délivré des traitements antituberculeux.

Parmi ceux qui estiment que leurs connaissances sont modérées :

- 22 sont des pharmaciens adjoints, 15 ont déjà délivré des traitements antituberculeux.
- 9 sont étudiants en pharmacie, 5 ont déjà délivré des traitements antituberculeux.
- 5 sont des pharmaciens titulaires
- 1 est préparatrice(trice), la personne avait déjà délivré un traitement antituberculeux.

Parmi ceux qui estiment que les connaissances sont élevées :

- 4 sont pharmaciens adjoints, 3 ont déjà délivré des traitements antituberculeux.
- 1 est étudiant en pharmacie

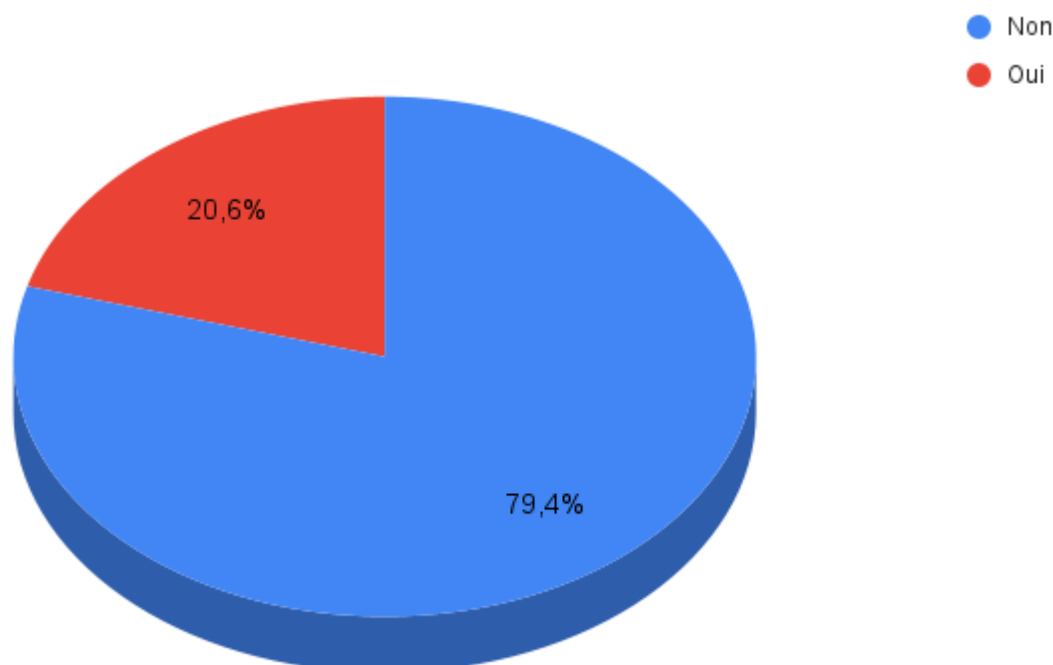


Figure 15 : Question sur le ressenti de la formation initiale sur les traitements antituberculeux.

Cette question permettait d'évaluer le ressenti des participants quant à leur formation initiale sur la tuberculose et leurs traitements.

On peut voir que presque 80% des participants ne se sentent pas assez formés sur le sujet.

Parmi ceux-ci :

- 31 sont pharmaciens adjoints
- 7 sont pharmaciens titulaires
- 8 sont étudiants en pharmacie
- 4 sont préparateur(trice).

On constate que 100% des préparateurs qui ont répondu à ce questionnaire estiment qu'ils ne sont pas assez formés sur la tuberculose.

Par ailleurs, nous n'avons pas d'informations sur le niveau d'étude des étudiants en pharmacie ayant répondu à ce questionnaire, mais 8 étudiants sur 13, soit 61,5% des étudiants, ne se sentent pas assez formés sur la tuberculose, alors qu'ils sont encore en formation.

Ceci représente uniquement le ressenti des participants, et ne montre en aucun cas des lacunes au niveau de l'enseignement.

Ceci pourrait représenter néanmoins une autre étude qui pourrait être très intéressante.

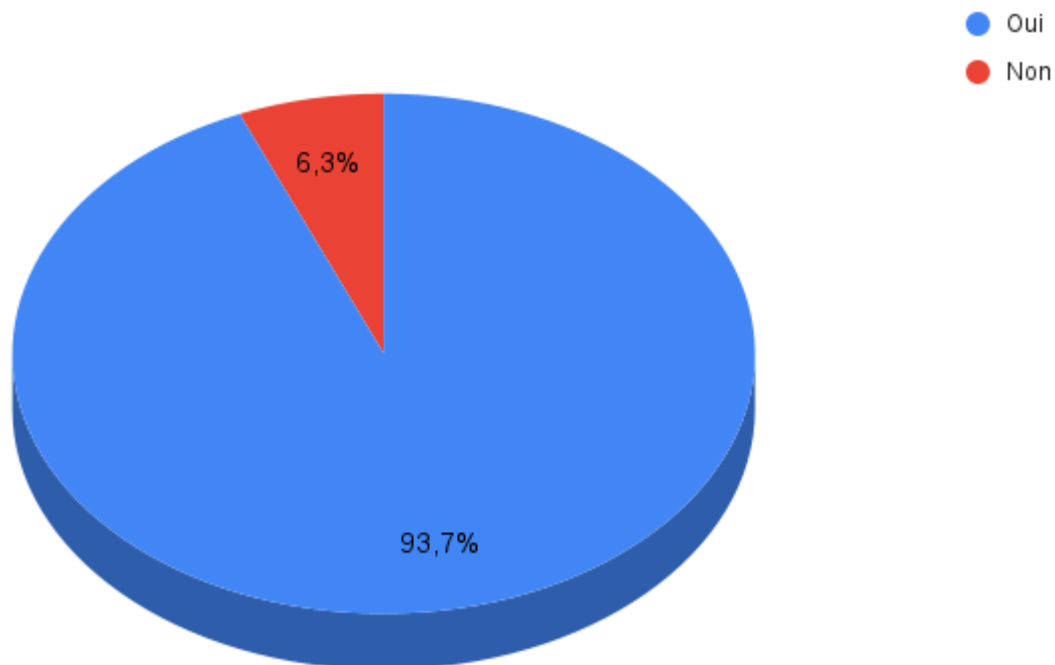


Figure 16 : Question sur l'intérêt d'un guide pratique sur la délivrance des traitements antituberculeux.

La dernière question que nous avons posé concerne la dernière partie de mon mémoire.

Le but était de savoir si les participants étaient intéressés par le fait d'avoir un petit guide pratique sur la délivrance des traitements antituberculeux au comptoir, afin de revenir sur les principaux effets indésirables, ainsi que le suivi.

On peut voir avec cette réponse que presque 94% des personnes sont intéressées par ce guide pratique.

Sur 63 participants, uniquement 2 pharmaciens titulaires et 2 pharmaciens assistants n'étaient pas intéressés par ce projet.

Pourtant, une personne qui a répondu non considère que ses connaissances ainsi que son niveau de formation n'étaient pas assez élevés.

Lors de la réalisation de ce questionnaire, nous voulions savoir également si les connaissances et l'aisance au comptoir variaient en fonction de la situation géographique de nos confrères.

Ce travail n'a, à priori, pas été mené en France à l'heure actuelle.

Nous avons été surpris par les résultats : beaucoup de nos confrères ont déjà délivré des traitements antituberculeux, quelle que soit leur situation géographique, alors que nous nous attendions à une disparité, à l'image de la situation épidémiologique en France.

C'est pour cela que la mise en œuvre d'un guide pratique nous semblait adéquate, afin de pouvoir aider nos confrères à la dispensation de ces traitements qui sont, certes, plutôt rares, mais qui sont tout de même susceptibles d'être rencontrés à tout moment à l'officine.

Il serait intéressant également, de généraliser l'étude menée sur un plus grand échantillon de membres de l'équipe officinale pour avoir un aperçu encore plus global de la maîtrise des connaissances sur la tuberculose.

Une autre étude pourrait également être menée avec l'aide du guide pratique proposé, à savoir si celui-ci est utile à la délivrance des traitements antituberculeux, et si l'équipe officinale est plus à l'aise à cette délivrance avec ce guide pratique comme support à la dispensation.

IV. Guide pratique pour accompagner les patients atteints de tuberculose

Pour toute prescription médicale, le rôle du pharmacien est d'analyser la validité, la recevabilité de l'ordonnance. Une fois que ceux-ci sont validés, le pharmacien passe à l'analyse du contenu de l'ordonnance.

Il va vérifier les posologies des médicaments prescrits, la durée du traitement, la présence ou non d'interactions médicamenteuses ou de contre-indications.

Tout ceci va contribuer à réduire au maximum les erreurs liées à l'utilisation des médicaments, et à veiller à la meilleure prise en charge possible du patient.

Il est important de connaître l'ensemble des pathologies et des traitements habituels du patient pour vérifier et valider une ordonnance.

Si c'est un patient récurrent, on peut s'appuyer sur notre historique de délivrance.

Si ce n'est pas le cas, on peut s'aider du dossier pharmaceutique (DP) ou du dossier médical partagé (DMP), si le patient nous autorise bien sûr à y accéder.

Le DP va comporter l'ensemble des délivrances médicamenteuses des 4 derniers mois.

Le DMP va répertorier l'historique de soins des 24 derniers mois, les antécédents médicaux, les résultats des examens et les comptes rendus d'hospitalisation.

Le pharmacien va également s'assurer que le patient a bien compris les modalités de prise du traitement afin de favoriser l'observance.

En effet, lors de n'importe quelle prise de traitement et d'autant plus lors d'un traitement antituberculeux, l'observance est un point clé de la prise en charge médicamenteuse.

Le pharmacien peut proposer un entretien d'éducation thérapeutique si le patient en ressent le besoin, ou s'il veut approfondir la maîtrise de son traitement.

La non-observance peut conduire à de graves conséquences :

- allongement de la durée du traitement
- apparition de résistances aux antituberculeux de première ligne
- augmentation du nombre de médicaments

4.1 Accompagner le patient sur la maladie et les traitements

Une compréhension du traitement est essentielle pour que le patient adhère à celui-ci.

Le patient doit comprendre l'utilité de ce traitement.

Le rôle du pharmacien dans cette démarche est d'expliquer au patient ce que contient l'ordonnance, comment les médicaments agissent contre la maladie, et ensuite de souligner les modalités de prise.

La compréhension du traitement passe par la compréhension de la maladie. Il est parfois important de revoir avec le patient certaines informations sur la contagiosité de la maladie et les modes de transmissions

La contagiosité disparaît en temps normal après 2 à 3 semaines de traitement.

Le patient doit comprendre que pendant ces 3 semaines, il reste contagieux, et donc qu'il est important d'appliquer des mesures de prévention durant cette période, à savoir : port du masque de protection respiratoire, sortir le moins possible de sa chambre d'isolement et aérer plus plus possible les pièces de vie.

Il est important pour le pharmacien de souligner le fait qu'un traitement bien conduit va mener à la guérison.

Un traitement arrêté trop tôt ou pris de manière irrégulière va augmenter le risque de résistance, de rechute, ou d'échec de prise en charge de la tuberculose.

Dans toutes ces démarches, il est important pour le pharmacien d'être dans une position d'écoute, d'échange. Il se peut que le patient soit réfractaire de prime abord. La tuberculose peut être vécue comme une maladie honteuse, et le patient peut ne pas vouloir échanger sur sa maladie.

Le but n'est pas de braquer le patient. Si celui-ci n'est pas à l'aise, on peut tout à fait le conduire dans un espace de confidentialité pour le mettre plus à l'aise, ou lui proposer un rendez-vous plus tard.

Si le patient est toujours réfractaire, il ne faut pas insister. Nous pourrions revenir sur le traitement à la prochaine délivrance si le patient est plus enclin au dialogue.

Pour ce guide pratique, nous allons nous concentrer essentiellement sur la délivrance des traitements antituberculeux de première ligne.

1) Délivrance de rifampicine

Spécialités médicamenteuses : **RIFADINE®**, **RIFINAH®**, **RIMACTAN®**.

- En association avec l'**isoniazide** dans le **RIFINAH®**,
- En association avec l'**isoniazide** et le **pyrazinamide** dans le **RIFATER®**.

La prise de la rifampicine se fait en **une prise par jour**, le matin à jeun, au moins une demie heure avant la prise des repas ou 2 heures après, car l'absorption de celle-ci est réduite en cas de prise concomitante avec la nourriture.

Si la gélule ne peut pas être avalée, il est possible de l'ouvrir et de la disperser dans une compote de pommes par exemple (si rifampicine seule).

Si le médicament a été oublié, il faut **prendre la gélule dès que possible** et continuer le traitement comme d'habitude.

Par contre, si il est déjà presque temps de prendre le prochain comprimé, on ne double pas la dose.

Il est nécessaire de bien avertir le patient concernant les effets indésirables.

Une **coloration brune orangée** des liquides corporels est inévitable.

Les selles, les urines, la sueur et les larmes seront colorées. Il faut rassurer le patient, ceci n'est pas dangereux et est réversible à l'arrêt du traitement. Il ne faut surtout pas interrompre le traitement si cela se produit.

Par contre, comme les larmes seront colorées, cela colore également les **lentilles de contact** souples. Il est donc recommandé de ne pas les porter pendant la durée du traitement.

Par contre, si le patient est porteur de lentilles de contact rigides, elles ne seront pas affectées et pourront continuer d'être portées.

Des troubles digestifs comme des **nausées**, des **vomissements**, des **brûlures d'estomac** ou des **douleurs abdominales** peuvent survenir.

Si tel est le cas, il ne faut pas arrêter le traitement.

Il est possible de diminuer ces effets en prenant la rifampicine au cours des repas, ou bien de fractionner la prise de ce médicament en **deux prises, matin et soir**, au cours des repas.

Il faut avertir le patient d'éviter en tout cas l'automédication, notamment par exemple, les topiques gastro-intestinaux qui vont diminuer l'absorption de la rifampicine.

Dans ce cas, il faudra respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre la prise de la rifampicine et celle du topique.

Dans de rares cas, il peut survenir une **anémie**, une neutropénie ou une thrombocytopénie.

L'anémie peut se traduire par une **pâleur** de la peau et des muqueuses, une **fatigue**, un **essoufflement**, une **faiblesse** inhabituelle, ou bien encore une **perte d'appétit**.

La thrombocytopénie peut se manifester par des **saignements anormaux**, ou des **ecchymoses** (bleus). Il peut également y avoir une coloration noire des selles, du sang dans les urines, une apparition de points rouges sur la peau, ou des blessures qui tardent à guérir.

Dans tous ces cas de figure, il faudra alerter le médecin, mais ne pas interrompre le traitement sans avis médical.

Il peut également y avoir des **maux de tête, de la fatigue, des étourdissements**. Si tel est le cas, il faut toujours s'assurer de la vigilance avant de prendre le volant par exemple, ou d'effectuer une activité qui demande de l'attention.

L'augmentation transitoire des transaminases est fréquente, mais les hépatites sont rares.

Néanmoins, si des symptômes comme des nausées, vomissements, perte d'appétit, fatigue, jaunisse (coloration jaune de la peau et du blanc des yeux, urines foncées, selles pâles), il faudra avertir le médecin.

Dans de rares cas, une réaction allergique peut se produire. Ceci peut se traduire par une réaction cutanée (rash, rougeur avec ou sans démangeaison), fièvre, difficultés respiratoires. Dans ce cas, il faut avertir immédiatement le médecin et arrêter la prise du médicament.

En ce qui concerne les interactions médicamenteuses, elles sont fréquentes car la rifampicine est un puissant **inducteur enzymatique**, cela veut dire que le métabolisme de certains médicaments va être augmenté, c'est notamment le cas avec les contraceptifs oraux.

Si nous sommes face à une femme en âge de procréer, et qui prend une **pilule contraceptive**, il faudra bien insister sur le fait qu'elle risque de ne plus être protégée d'une grossesse indésirable, et qu'il faudra, par conséquent, utiliser une **autre forme de contraception** comme les préservatifs durant toute la durée du traitement, ainsi qu'un cycle suivant l'arrêt du traitement.

Nous aurons également une association contre-indiquée avec l'**atovaquone et les antiprotéases**.

En ce qui concerne les précautions d'emploi, elles sont les suivantes :

- isoniazide (bien surveiller les transaminases).
- anti-vitamine K : risque de diminution d'efficacité, surveillance de l'INR durant le traitement et adaptation de posologie de l'AVK.
- bêta-bloquants, notamment carvedilol, surveillance clinique et adaptation de posologie durant le traitement, avec un risque important de remontée des concentrations plasmatiques de carvedilol à l'arrêt de la rifampicine, conduisant à une nouvelle adaptation de traitement.
- carbamazépine : diminution de l'efficacité de la carbamazépine, surveillance clinique et surveillance des concentrations plasmatiques, et adaptation de posologie durant le traitement.
- gluco et minéralocorticoïdes: adaptation des posologies durant le traitement.

- Disopyramide : surveillance clinique, ECG, adaptation de posologie.
- efavirenz : surveillance clinique et biologique régulière, surtout en début de traitement.
- inhibiteurs calciques : surveillance de la tension durant le traitement et adaptation posologique en cas d'hypertension.
- hormones thyroïdiennes : dosage T3/T4 durant le traitement et adaptation de posologie des hormones thyroïdiennes.
- méthadone : augmenter la fréquence des prises de méthadone dans la journée (2 à 3 fois par jour au lieu d'une seule prise).
- Phénytoïne : surveillance clinique étroite, dosage plasmatique de phénytoïne, adaptation de posologie pendant et après le traitement.
- quinidiniques: risque d'inefficacité du traitement, surveillance clinique et adaptation de posologie.
- tacrolimus : augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur durant la durée du traitement.
- terbinafine : surveillance clinique et adaptation de posologie au besoin.
- Théophylline : surveillance clinique, et si besoin, dosage de théophyllinémie, adaptation de posologie au besoin.
- fentanyl : diminution des concentrations plasmatiques de fentanyl. Il faut privilégier un autre morphinique.
- miansérine : risque d'inefficacité, préférer un autre antidépresseur.

En règle générale, on évite la prise excessive ou régulière d'alcool avec la rifampicine (bière, vin et spiritueux), car celle-ci peut augmenter le risque d'hépatite, ou interagir avec les médicaments.

Par contre, il ne faudra pas "sauter" une prise de médicament s' il y a une prise ponctuelle d'alcool. Sauf mention contraire du médecin, il ne devrait pas y avoir de risque sur l'état de santé (29).

DÉLIVRANCE DE RIFAMPICINE	
Spécialités thérapeutiques	RIFADINE[®], RIFINAH[®], RIMACTAN[®]. - En association avec l'isoniazide dans le RIFINAH[®], - En association avec l'isoniazide et le pyrazinamide dans le RIFATER[®]
Posologie	• 8 à 12 mg/kg/jour chez l'adulte • 10 à 20 mg/kg/jour chez l'enfant • Une prise par jour, le matin à jeun • Possibilité d'ouvrir la gélule et la disperser dans une compote (RIFADINE[®]) ⚠ NE PAS DOUBLER LA DOSE EN CAS D'OUBLI.
Effets indésirables	• Coloration brune/orangée des liquides corporels (larmes, sueur, urines, selles) ⚠ Lentilles de contact souples à éviter (ok lentilles rigides). • Troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, brûlures d'estomac) • Anémie, thrombocytopénie • Maux de tête, fatigue, étourdissement. • Augmentation transitoire des transaminases • Hépatites (rares) • Réaction allergique (rash, fièvre)
Précaution d'emploi	⚠ INDUCTEUR ENZYMATIQUE PUISSANT • Pilule contraceptive → contraception mécanique en + • Isoniazide → surveiller transaminases • AVK → surveiller INR • Carvedilol → adaptation thérapeutique • Carbamazépine et phénytoïne → adaptation thérapeutique • gluco et minéralocorticoïdes → adaptation posologie • méthadone → augmenter la fréquence des prises (2 à 3 par jour au lieu d'une) • tacrolimus → augmenter la posologie • fentanyl → privilégier un autre morphinique • miansérine → risque d'inefficacité, préférer un autre ATD.
Contre-indications	• Atovaquone • Antiprotéases

2) Délivrance d'isoniazide

Spécialités : **RIMIFON®**, **RIFATER®** , **RIFINAH®**

- en association avec la rifampicine dans le **RIFINAH®**
- en association avec le pyrazinamide et la rifampicine dans le **RIFATER®**

La prise s'effectue en une seule prise par jour, le matin à jeun, 30 minutes minimum avant le repas, ou 2h après, car la prise concomitante de nourriture diminue l'absorption du comprimé.

En cas d'oubli du comprimé, il faut le prendre dès qu'on s'en rend compte, le plus rapidement possible.

Néanmoins, il ne faut pas doubler la dose, c'est -à -dire que si on s'en rend compte et qu'il est presque temps de prendre le suivant, on "sautera" la prise.

Il est important de prendre l'isoniazide tous les jours, à heure fixe, pendant toute la durée du traitement. Il ne faut pas l'arrêter, même si l'état de santé s'est amélioré.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les **troubles digestifs**, telles que les nausées et les vomissements.

Si les effets sont difficiles à supporter pour le patient, il peut prendre le comprimé au cours des **repas** pour limiter ceux-ci.

L'isoniazide peut également provoquer une **hépatite**. Si des symptômes comme une **jaunisse** (couleur jaune de la peau et du blanc des yeux, urines foncées, selles pâles), **nausées**, **vomissements**, **fatigue inhabituelle**, **perte d'appétit** apparaissent, il ne faut pas hésiter à notifier le médecin au plus vite afin d'effectuer un dosage d'enzymes hépatiques, et éventuellement adapter la posologie du traitement.

L'effet le plus notable qui peut survenir avec l'isoniazide, ce sont les **neuropathies périphériques**. Celles-ci se traduisent par des engourdissements, une sensation de brûlure, une douleur, ou une faiblesse au niveau des extrémités ou des mains.

Si cela survient, il faut aviser immédiatement le médecin.

Le médecin pourra prescrire de la pyridoxine (=vitamine B6), qui pourra prévenir ces neuropathies.

Enfin, plus rarement, il y a des réactions d'**hypersensibilité** au médicament, qui peuvent se traduire par des manifestations cutanées, ou un oedème de Quincke.

En ce qui concerne les interactions médicamenteuses, les principales sont les suivantes :

- association déconseillée avec la carbamazépine, par inhibition de son métabolisme, et augmentation de la concentration. On va faire un suivi clinique et biologique étroit, et une adaptation de posologie de celle-ci le cas échéant.

- association déconseillée avec le disulfirame, il y a un risque de troubles du comportement et de la coordination.

On prendra des précautions d'emploi avec les médicaments suivants :

- topiques gastro-intestinaux, médicaments anti-acide (alginate/bicarbonate de sodium par exemple), résines chélatrices (sevelamer) , par diminution de l'absorption de l'isoniazide. On conseillera au patient de prendre ces médicaments au moins 2h avant la prise, ou 6 h après la prise d'isoniazide.
- anesthésiques volatils halogénés : par augmentation de l'hépatotoxicité de l'isoniazide. En cas d'intervention programmée, on conseillera au patient d'en parler avec son médecin, mais la marche à suivre est d'arrêter l'isoniazide une semaine avant, et de le reprendre une semaine après (la durée du traitement sera éventuellement impactée, comme expliqué dans la partie "principaux schémas thérapeutiques").
- glucocorticoïdes : notamment décrit avec la prednisolone, par augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique étroite.
- kétoconazole : diminution des concentrations plasmatiques du kétoconazole. Dans ce cas, on espacera les prises des anti-infectieux de 12h, et on surveillera les concentrations de kétoconazole.
- Phénytoïne : risque de surdosage. On surveillera les concentrations plasmatiques de phénytoïne, et on adaptera les posologies.
- pyrazinamide et rifampicine: par addition des risques hépatotoxiques. On surveillera les transaminases.
- Stavudine : risque majoré de neuropathies périphériques ⇒ surveillance accrue.

Pendant la durée du traitement, il est important d'éviter les aliments riches en tyramines et en enzymes vasopressives. (30)

Quatre aliments doivent être strictement exclus : les poissons marinés ou fumés, la levure et les extraits de levure concentrés, les fèves des marais, le fromage et les aliments qui en contiennent (pizza, lasagnes...).

Voici quelques exemples d'aliments riches en tyramine : anchois, harengs, sardines, choux, crevettes, raisins, sauce soja, saucisson, vin rouge...

Ces aliments provoquent une grosse libération d'histamine dans le corps, et peuvent donner des symptômes tels qu'une rougeur, des démangeaisons, des palpitations, des maux de tête.

Seuls les fromages de type cottage, ricotta, crème, et les yaourts sont autorisés et sans risques.

La levure contenue dans les produits de boulangerie est tolérée.

Il est aussi recommandé d'éviter les viandes vieilles ou faisandées, le vin, la bière, les fruits et les légumes trop mûrs.

Les fruits frais sont sans danger.

Il y a également un risque d'interaction avec l'isoniazide pour le chocolat, le café, le cola, le cacao et le thé. Ceux-ci seront alors limités selon la tolérance du patient.

En règle générale, une consommation excessive ou régulière d'alcool est déconseillée, par rapport au risque d'hépatite. Cependant, comme pour la rifampicine, une consommation sporadique de boisson alcoolisée ne nécessite pas de sauter une prise.

DÉLIVRANCE D'ISONIAZIDE	
Spécialités thérapeutiques	RIMIFON[®], RIFINAH[®], RIFATER[®]. - En association avec la rifampicine dans le RIFINAH[®], - En association avec la rifampicine et le pyrazinamide dans le RIFATER[®]
Posologie	• 5 mg/kg/jour chez l'adulte • 10 mg/kg/jour chez l'enfant → Dose maximale de 300 mg/jour. • Une prise par jour, le matin à jeun ⚠ NE PAS DOUBLER LA DOSE EN CAS D'OUBLI.
Effets indésirables	• Troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, brûlures d'estomac) → possibilité de prendre le comprimé au cours des repas. • Hépatites : jaunisse, fatigue inhabituelle, nausées, vomissements. • Réaction allergique (rash, fièvre, oedème de Quincke) • neuropathies périphériques : engourdissements, sensations de brûlure, douleurs ou faiblesse des extrémités.
Précaution d'emploi	• Association déconseillée avec : - carbamazépine - disulfirame • Précaution d'emploi : - topiques gastro-intestinaux - anesthésiques volatils halogénés (arrêt une semaine avant et après intervention programmée) - glucocorticoïdes - kétoconazole - phénytoïne - stavudine ⚠ Surveiller hépatotoxicité avec pyrazinamide et rifampicine = augmentation des transaminases.
Règles hygiéno-diététiques	• éviter les aliments riches en tyramine et enzymes vasopressives : - 4 aliments strictement exclus : poissons marinés ou fumés, levure ou extrait de levure concentrés, les aliments qui en contiennent (pizza, lasagnes...), les fèves des marais. → éviter : anchois, harengs, sardine, choux, crevette, raisins, saucisson, vin rouge → Peut provoquer des rougeurs, une chaleur, des palpitations ou maux de tête. → Éviter café, chocolat, café, cola = selon tolérance.

3) Délivrance de pyrazinamide

Spécialités thérapeutiques : **PIRILENE®** , **RIFATER®**

- en association avec la rifampicine et l'isoniazide dans le **RIFATER®** .

En une prise par jour, avec ou sans repas.

Il est important de le prendre de façon régulière, de préférence à heure fixe, et ce pendant toute la durée du traitement.

Il ne faut pas l'arrêter sans avis médical, même si l'état de santé s'est amélioré.

Si le comprimé a été oublié, il faut le prendre le plus rapidement possible dès qu'on s'est aperçu de l'oubli. Par contre, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, on ne doublera pas la prise.

En ce qui concerne les effets indésirables, on remarquera surtout des **troubles digestifs** comme des nausées, des vomissements, une anorexie et des douleurs abdominales.

Dans ce cas, on conseillera au patient de prendre le comprimé avec une **prise concomitante de nourriture** afin de diminuer ces effets indésirables.

Si ces troubles persistent et empiètent sur la qualité de vie du patient, il est alors recommandé d'en avertir le médecin à la prochaine consultation.

On peut aussi également rencontrer une **augmentation transitoire des transaminases**, et plus rarement une **hépatite**.

L'hépatotoxicité sera dose-dépendante dans 1 à 5% des cas.

L'hépatite se manifeste par des **nausées, des vomissements, une perte d'appétit, une fatigue inhabituelle, une jaunisse** (coloration de la peau et du blanc des yeux en jaune), des **urinées foncées et des selles pâles**. Si toutefois ces symptômes apparaissent, il faudra arrêter le traitement et en avertir le médecin au plus vite.

Une surveillance régulière des enzymes hépatiques est mise en place durant le traitement, et il sera nécessaire de réaliser ces surveillances afin de déceler au plus vite une augmentation de ces enzymes.

Le pyrazinamide peut également avoir des effets sur les **articulations**.

Il peut causer des douleurs, notamment aux épaules, aux genoux, et aux doigts. L'arthralgie peut être associée à une **hyperuricémie** parfois supérieure à 100 g/l.

On peut également constater une enflure au niveau des articulations, comme à la cheville, aux orteils ou au genou.

Il faudra avertir le médecin si cela se produit, qui pourra éventuellement mettre en place un traitement anti-hyperuricémique.

Enfin, plus rarement, on peut noter des troubles allergiques avec apparition de **rash cutanés**, de **rougeur** avec ou sans démangeaisons, de troubles de la respiration, de

la fièvre. Dans ce cas, il faut avertir immédiatement le médecin et arrêter la prise du médicament.

Des réactions de **photosensibilisation** peuvent survenir, il est donc recommandé de ne pas s'exposer au soleil durant la durée du traitement, ou alors de suivre quelques recommandations :

- éviter de s'exposer entre midi et 16 heures (créneau horaire où les rayons UV sont les plus dangereux)
- appliquer une crème solaire sur toutes les parties du corps découvertes, toutes les heures ou après chaque baignade
- porter des lunettes de soleil, un chapeau/casque, des vêtements protecteurs

En ce qui concerne les contre-indications avec le pyrazinamide :

- insuffisance hépatique, rénale
- porphyries
- hyperuricémie non contrôlée
- grossesse et allaitement (par absence d'étude).

Si nous sommes face à une femme en âge de procréer, on s'assurera d'une **contraception efficace tout au long du traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement**.

Les hommes doivent également adopter une contraception efficace durant toute la durée du traitement et jusqu'à **trois mois** après l'arrêt de celui-ci.

De plus, chez les **patients diabétiques** (quel que soit le type) mesurant leur **taux de cétone** dans les urines (Ketostix[®], Keto-diaxix[®]...), les résultats peuvent être **faussés** (31).

Il est donc important d'avertir le médecin avant toute adaptation posologique du traitement antidiabétique.

En outre, il est important d'éviter toute automédication, et de demander conseil au médecin ou au pharmacien avant la prise d'un médicament prescrit ou non, afin de vérifier l'innocuité de celui-ci avec le traitement antituberculeux.

Il est également recommandé d'éviter la consommation excessive et/ou régulière d'alcool, afin de minimiser les risques hépatiques du pyrazinamide.

Néanmoins, une consommation ponctuelle ou sociale d'alcool ne doit pas faire sauter une prise médicamenteuse de pyrazinamide.

DÉLIVRANCE DE PYRAZINAMIDE	
Spécialités thérapeutiques	PIRILENE[®], RIFATER[®]. - En association avec la rifampicine et l' isoniazide dans le RIFATER[®]
Posologie	• 30 mg/kg/jour chez l'adulte • 30 à 40 mg/kg/jour chez l'enfant • Une prise par jour, le matin, avec ou sans repas ⚠ NE PAS DOUBLER LA DOSE EN CAS D'OUBLI.
Effets indésirables	• Troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, brûlures d'estomac) → réduit avec prise concomitante de nourriture • Augmentation transitoire des transaminases • Réaction allergique : rash cutané • hépatite (rare) • atteinte articulaire (arthralgie) associée ou non à une hyperuricémie. ⚠ photosensibilité : protection solaire ++
Contre-indications	• porphyries • insuffisance rénale, hépatique • hyperuricémie non contrôlée • grossesse et allaitement (par absence d'études) ⚠ Contraception efficace tout le temps du traitement et jusqu'à : - 6 mois après l'arrêt chez la femme - 3 mois après l'arrêt chez l'homme.
Précaution d'emploi	• Chez le diabétique mesurant son taux de cétone dans les urines (Ketostix[®], Keto-diastix[®]) : résultats faussés ⚠ Avertir le médecin avant tout changement de traitement antidiabétique. ⚠ Éviter l'automédication, demander conseil au médecin ou au pharmacien.

4) Délivrance de l'éthambutol

Spécialités thérapeutiques: **MYAMBUTOL®**, **DEXAMBUTOL®**.

Il n'existe **pas** de médicament comportant une **association** avec l'éthambutol.

Il sera toujours utilisé en association avec d'autres médicaments antituberculeux.

En une prise par jour, à heure fixe, avec ou sans nourriture.

Il ne faudra pas l'arrêter, même si l'état de santé s'est amélioré suite à la prise de ce traitement.

Si la prise a été oubliée, il est important de la prendre le plus rapidement possible dès que l'oubli a été remarqué. Par contre, si le comprimé doit être pris en même temps que le suivant, on ne double pas la prise, on continue de la prendre comme d'habitude.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des **troubles digestifs** comme des nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées. Ils sont surtout fréquents en début de traitement.

Si celui se produit, on peut proposer au patient de prendre le comprimé avec une prise concomitante de **nourriture**, cela peut diminuer les symptômes.

On peut également **fractionner la prise** en deux au lieu d'une, une matin et soir.

Il peut également survenir des **étourdissements et de la confusion**.

Il faudra prévenir le patient de bien faire attention en cas de conduite automobile ou de travaux nécessitant une attention toute particulière.

Si ces symptômes persistent, il sera nécessaire d'en avertir le médecin à la prochaine consultation médicale.

Un des effets indésirables spécifiques à l'éthambutol est le **trouble oculaire** (0,5 à 2% des cas), avec une névrite optique rétrobulbaire sans atteinte rétinienne, apparaissant généralement après 2 à 3 mois de traitement, et favorisée par de fortes doses ou un surdosage en éthambutol, notamment en cas d'insuffisance rénale.

Les symptômes sont les suivants : une vision embrouillée ou diminuée, des douleurs aux yeux, une difficulté à discerner le rouge et le vert, des points noirs dans le champ de vision.

Ces symptômes sont le plus généralement régressifs entre 3 et 12 mois après l'arrêt du traitement.

Il faudra dans ce cas avertir le médecin le plus rapidement possible.

Il peut également survenir une **neuropathie périphérique** avec l'éthambutol, qui se manifeste par de l'engourdissement, une sensation de brûlure, une douleur, une faiblesse des extrémités des mains ou des pieds.

Il est nécessaire d'en avertir le plus rapidement possible le médecin.

De plus, une **hyperuricémie** peut survenir, il faudra donc surveiller l'uricémie. Les crises de goutte sont néanmoins rares.

Il faudra prévenir le médecin si des symptômes comme des douleurs ou des enflures au niveau des articulations ou des orteils surviennent.

L'éthambutol sera contre-indiqué en cas de névrite optique, d'allergie au blé (dexambutol), d'antécédent d'allergie à la molécule.

On fera preuve de précaution d'emploi avec les lésions oculaires, le tabagisme, l'alcoolisme, le diabète (car risque oculaire dans ces cas).

On adaptera la posologie en cas d'insuffisance rénale.

On aura une précaution d'emploi avec les résines chélatrices et les topiques gastro-intestinaux/antiacides : on respectera un délai de minimum deux heures entre ceux-ci et la prise l'éthambutol, pour cause de diminution d'absorption de ces substances.

DÉLIVRANCE D'ÉTHAMBUTOL	
Spécialités thérapeutiques	MYAMBUTOL[®], DEXAMBUTOL[®] ⚠ Il n'existe pas de médicament comportant une association médicamenteuse avec l'éthambutol.
Posologie	• 20 mg/kg/jour chez l'adulte • 15 à 25 mg/kg/jour chez l'enfant • Une prise par jour, le matin, avec ou sans repas ⚠ NE PAS DOUBLER LA DOSE EN CAS D'OUBLI.
Effets indésirables	• Troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, brûlures d'estomac) → réduit avec prise concomitante de nourriture ou fractionner en 2 prises par jour. • étourdissements, confusion • troubles oculaires : névrite optique rétrobulbaire sans atteinte rétinienne (vision embrouillée, douleurs, difficulté à discerner le rouge et le vert, points noirs dans le champ de vision) • neuropathie périphérique • hyperuricémie ⚠ conduite automobile ou conduite de machines.
Contre-indications	• névrite optique • allergie au blé (dexambutol)
Précaution d'emploi	• atteinte oculaire • tabagisme • diabète • alcoolisme → car risques oculaires accentués • adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale • résines chélatrices et topiques gastro-intestinaux

4.2 Observance du traitement

L'observance est définie comme "la façon dont un patient suit, ou ne suit pas, les prescriptions médicales et coopère à son traitement" (Larousse).

Il y a plusieurs façons pour le pharmacien d'évaluer l'observance du patient.

Nous pouvons nous appuyer sur l'historique des délivrances.

En effet, si nous voyons une délivrance régulière (c'est à dire mensuelle) des traitements antituberculeux, c'est que, théoriquement, le patient conduit bien son traitement.

Nous pouvons aussi poser les questions au patient, lui demander à quelle fréquence il prend ses médicaments, à quel moment de la journée, s'il a des difficultés à les prendre.

Tout ceci peut orienter le pharmacien sur l'adhésion et l'observance du patient.

Pour avoir une évaluation plus précise de l'observance, il existe un questionnaire qui peut être posé lors d'un renouvellement par exemple.

Le questionnaire de Girerd (annexe 3) est composé de 6 questions, auxquelles le patient répond simplement oui ou non.

Ce questionnaire est disponible sur le site de l'assurance maladie.

Les questions sont les suivantes :

- "Ce matin, avez vous oublié de prendre vos médicaments?
- Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament?
- Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec un retard par rapport à l'heure habituelle ?
- Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?
- 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?
- Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?

Le pharmacien peut choisir de la pertinence des questions, en effet, la question sur la mémoire s'adresse plus aux personnes âgées polymédiquées, qui ont plus de risque de défaut de mémoire. Cette question peut s'avérer peu pertinente face à un sujet jeune.

Grâce à ces réponses, on peut évaluer le niveau d'observance du patient :

- si le patient répond non à toutes les questions, il est considéré comme bon observant
- si le patient répond oui une ou deux fois, il est considéré comme observant mineur
- si le patient répond oui trois fois ou plus, il est considéré comme non observant.

En pratique, c'est le questionnaire le plus utilisé à l'officine.

Cependant, il existe un autre questionnaire, le questionnaire de Morisky (annexe 4), un peu plus long et plus complet, qui comporte 8 questions, qui peut également être proposé au comptoir ou en entretien thérapeutique.

Les questions sont les suivantes :

- "Vous arrive-t-il parfois de prendre vos comprimés contre la tuberculose ?
- Parfois, certaines personnes ne prennent pas leurs médicaments pour d'autres raisons qu'un oubli. En pensant aux deux dernières semaines, y'a-t-il eu des jours où vous n'avez pas pris vos médicaments contre la tuberculose ?
- Vous-est-il déjà arrivé de réduire la dose ou de prendre vos médicaments contre la tuberculose sans en informer le médecin, parce que vous vous sentiez moins bien en les prenant ?
- Lorsque vous voyagez ou que vous quittez la maison, vous arrive-t-il d'oublier d'emporter vos médicaments contre la tuberculose ?
- Avez-vous pris vos médicaments contre la tuberculose ?
- Quand vous ressentez beaucoup moins, voire plus du tout vos symptômes, vous arrive-t-il parfois d'arrêter de prendre vos médicaments ?
- Le fait de devoir prendre ces médicaments contre la tuberculose tous les jours représente un réel inconvénient pour certains. Vous arrive-t-il parfois d'être contrarié(e) par le fait d'avoir à respecter un traitement contre la tuberculose ?
- Vous arrive t-il d'avoir des difficultés à vous rappeler de prendre tous vos médicaments contre la tuberculose ? "

Encore une fois, le patient va répondre oui ou non aux questions, les réponses négatives valent un point, sauf pour la question 5 où la réponse positive va valoir un point.

La dernière question est un peu différente, le patient va devoir choisir à un adjectif qui va lui valoir un barème de points :

- jamais/rarement = 1 point
- de temps en temps = 0,75 point
- parfois = 0,5 point
- régulièrement = 0,25 point
- tout le temps = 0 point.

Le pharmacien va alors additionner tous les points et identifier le degré d'observance du patient.

L'observance va être considérée comme bonne lorsque le nombre de points est supérieur ou égal à 8, elle est moyenne quand le score est compris entre 6 et 7, et elle est faible si le score est inférieur à 6.

Ces questionnaires peuvent être intéressants car le pharmacien peut poser de plus amples questions au patient, et cela peut ouvrir au dialogue, le but étant de comprendre pour le patient est mauvais-observant.

Les causes de non-observance peuvent être diverses et variées, mais on peut citer quelques exemples :

- patient atteint de démence

- patient dépressif
- patient en isolement social
- patient qui a le sentiment que la maladie n'est pas très grave
- patient qui a le sentiment que le traitement n'est pas efficace
- complexité du traitement
- oubli de prise
- traitement de très longue durée
- effets secondaires
- manque d'informations sur la maladie, sur le traitement, sur les modalités de prise, l'utilité du traitement
- manque de confiance envers le corps médical.

Une fois que les causes de non-observance ont été établies, le pharmacien peut choisir, en fonction de la situation, soit de gérer celle-ci avec le patient, soit de contacter le médecin.

Dans le premier cas, le but est de trouver des solutions et astuces pour pallier cette non observance.

Si la non-observance provient d'oublis, le pharmacien peut proposer au patient de programmer une alarme sur son téléphone, ou d'installer des applications sur le téléphone qui vont envoyer une notification à l'heure désirée au patient, afin de lui rappeler sa prise de traitement.

L'achat d'un pilulier peut s'avérer également utile en fonction du profil du patient (s' il est polymédiqué par exemple). Un pilulier journalier peut suffire.

Celui-ci va éviter les erreurs de prise, les doublons comme les oublis.

Le patient peut le préparer seul, par un de ses proches, ou par le pharmacien ou l'infirmier.

Le pharmacien peut aider le patient et lui élaborer un plan de prise détaillé en fonction de ses traitements chroniques et de son mode de vie.

Si la mauvaise observance provient d'une difficulté de compréhension de la maladie, de l'intérêt des traitements, ou de ses modalités de prise, le pharmacien peut proposer un entretien thérapeutique.

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est inscrite dans le parcours de soins du patient depuis la publication de la loi "Hôpital, Patients, Santé, Territoires" (HPST) de 2009.

Il peut être proposé à tous les patients atteints de maladies chroniques, dont la tuberculose.

L'éducation thérapeutique du patient est définie par l'OMS comme: "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. Elle 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 des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider, ainsi que leurs familles, à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer ensemble et à assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie (32)''

Le programme d'éducation thérapeutique sera centré autour du patient(33).
Celui-ci pourra être suivi en groupe ou individuellement.

Le programme d'ETP sera composé de 4 étapes.

La première étape vise à élaborer un diagnostic éducatif. L'objectif est d'identifier les besoins et les attentes du patient. Le pharmacien va apprendre à connaître le patient dans sa globalité : qui il est, qu'est ce qu'il fait dans la vie, ses croyances, son mode de vie, sa situation sociale...

L'entretien devra comprendre des questions ouvertes, le but de cet entretien est de faire parler le patient, qu'il se livre et qu'il ait confiance.

Le pharmacien devra faire preuve d'empathie, d'écoute active.

La deuxième étape va définir un programme personnalisé d'ETP avec des priorités d'apprentissage.

Le pharmacien va formuler, avec le patient, des objectifs éducatifs, c'est-à-dire les compétences d'autosoins et d'adaptation à acquérir vis-à-vis de la maladie et des traitements.

La troisième étape est la planification et la mise en œuvre des séances d'ETP.

Plusieurs méthodes et outils seront à disposition du pharmacien pour mener à bien ces séances : écoute active, ateliers, exposés interactifs, jeux de rôle, affiches, vidéos..

C'est ici que les premiers entretiens se révèlent utiles, car ils vont nous permettre de cibler les outils les plus pertinents pour capter l'attention du patient pendant les séances.

Le but pour le patient est d'apprendre à gérer au mieux sa maladie et son traitement au quotidien.

Les 3 choses primordiales à acquérir pour le patient sont : savoirs, savoir-faire, savoir-être.

Enfin, la dernière étape va viser à évaluer les compétences acquises par le patient lors de l'ETP. Cela consiste en un bilan entre le patient et le pharmacien en ce qui concerne le déroulement des séances, sur ce qu'il a appris, sur les compétences et les savoirs qu'il lui reste encore à assimiler.

Bien évidemment, pour que ces entretiens soient le plus pertinents et efficaces possibles, le pharmacien doit être formé et capable de mener un ETP. Ceux-ci demandent un bon relationnel, une pédagogie et une capacité d'animation, une méthodologie et une organisation, et des compétences médicales.

Conclusion

Aujourd'hui encore, la tuberculose est considérée comme l'une des maladies infectieuses les plus meurtrières avec 10,6 millions de personnes ayant contracté la maladie et 1,6 millions de décès en 2021.

Grâce au développement des antibiotiques antituberculeux majeurs au cours du 20^e siècle, de la vaccination BCG, et des techniques de détection plus sensibles, l'incidence de la maladie est en recul, mais elle reste un problème de santé public majeur.

La durée du traitement et les effets indésirables assez conséquents impliquent que le patient ait un suivi clinique, biologique et radiologique minutieux. Ces facteurs peuvent favoriser et engendrer des difficultés d'observance, et in fine, un échec thérapeutique.

Le pharmacien était le professionnel de santé le plus proche et le plus accessible pour le patient, notre rôle est essentiel pour celui-ci.

Outre son rôle fondamental quant à l'analyse et la délivrance de l'ordonnance, il va également informer, dialoguer, répondre aux éventuelles questions et inquiétudes du patient, préciser les modalités de prises du traitement et surtout son intérêt essentiel dans la prise en charge de sa maladie.

En effet, si le patient comprend sa maladie et l'intérêt de son traitement, il aura moins de soucis à le prendre le traitement du mieux possible, et la survenue de problèmes d'observance, de résistances ou d'échec thérapeutique seront limités.

Le pharmacien a aussi un gros rôle à jouer sur l'explication de l'apparition d'éventuels effets indésirables, pour que le patient ne soit pas surpris et sache comment les gérer pour que cela ne "l'handicape" pas dans son quotidien.

Le pharmacien peut également fournir des outils (plan de prise, piluliers...) afin que le patient soit le plus à l'aise possible avec son traitement antituberculeux, d'autant plus s'il a d'autres traitements chroniques.

L'observance est l'un des facteurs les plus importants dans la réussite du traitement. Lors de la délivrance ou du renouvellement du traitement, le pharmacien peut évaluer l'observance du patient au travers de questions simples et rapides, pour voir si le patient a du mal à gérer son traitement et à adhérer à celui-ci.

Si tel est le cas, le programme d'éducation thérapeutique (ETP) permet au patient d'avoir un accompagnement plus encadré et plus poussé, qui va le rendre le patient acteur de son traitement et de sa maladie.

Le pharmacien met ses compétences au service du patient tuberculeux afin de l'accompagner du mieux possible tout au long de son traitement.

Ses différentes missions, y compris en termes d'éducation thérapeutique, intègrent parfaitement les actions de santé publique, de prévention et de dépistage. Le pharmacien d'officine a donc un rôle majeur dans la prise en charge du patient tuberculeux.

Le but de ce travail était de faire un état des lieux des connaissances de l'équipe officinale sur les traitements antituberculeux, ainsi que l'aisance de nos confrères au comptoir lors de la délivrance de ces traitements.

Nous avons pu voir que sur l'échantillon de réponses recueillies, la grande majorité des participants a déjà délivré des traitements antituberculeux, et n'étaient pas tout à fait à l'aise avec la délivrance.

Nous avons donc mis en place un guide pratique qui peut servir de support à la dispensation, afin d'apporter une aide à nos confrères lors de la délivrance des traitements.

Il serait intéressant de mener cette étude à plus grande échelle, avec un plus grand échantillon de réponses, et d'approfondir cette étude conjointement à celle-ci, afin de voir si le guide pratique apporte un réel avantage à nos confrères lors de la dispensation de traitement antituberculeux.

Le but final serait également de savoir si une optimisation de la délivrance d'antituberculeux serait un facteur d'amélioration de l'observance pour les patients.

Annexes

Annexe 1 : fiche de déclaration de la tuberculose à l'ARS

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 : ☐ M ☐ F 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 ☐ Neuroméningée ☐ Génito-urinaire

☐ Pleurale ☐ Ganglionnaire extrathoracique ☐ Miliaire (micronodules radiographiques diffus pulmonaires)

☐ Ganglionnaire intra thoracique ☐ Ostéo-articulaire ☐ Autre, préciser :

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

certa
 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

☐ 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-alcool 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.

☐ 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 2 : fiche de déclaration des issus de traitement antituberculeux

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 : ☐ Médecin référent : ☐ Lieu d'exercice : _____ Service : _____ Autre médecin : ☐ Dans ce cas indiquer : Nom/Prénom : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Courriel : _____ Lieu d'exercice : _____ Fonction : _____ Signature/tampon: _____	Maladie à déclaration obligatoire  N°13351*03 TUBERCULOSE <i>La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire</i> Critères de notification de la tuberculose maladie 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.
Initial du Nom : [] Prénom : Sexe : ☐ M ☐ F Date de naissance (JJ/MM/AAAA) : ____/____/_____ Date de la notification initiale (JJ/MM/AAAA) : ____/____/_____ Code postal du domicile du patient : ____/____/_____ Si inconnu : département :		
Traitement Traitement démarré : ☐ Oui ☐ Non Date de mise en route du traitement (JJ/MM/AAAA) : ____/____/_____ Si traitement non démarré : Date du diagnostic (JJ/MM/AAAA) : ____/____/_____ Cause de non traitement : ☐ Diagnostic post mortem ☐ Refus de traitement ☐ Autre Si autre, précisez :		
Indiquez si ces informations n'ont pas été complétées lors de la déclaration initiale : Résultat de la culture sur prélèvement respiratoire : ☐ Positive ☐ Négative ☐ Inconnue ☐ Non faite Résultat de la culture sur prélèvement NON respiratoire : ☐ Positive ☐ Négative ☐ Inconnue ☐ Non faite Résistance à la rifampicine sur antibiogramme phénotypique : ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnue Résistance à l'isoniazide sur antibiogramme phénotypique : ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnue		
1 ☐ Traitement achevé dans les 12 mois suivant le début du traitement Date de fin de traitement (JJ/MM/AAAA) : ____/____/_____ 		<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>
Traitement non achevé dans les 12 mois suivant le début du traitement car (cocher la case 2, 3, ou 4) : 2 ☐ Le patient est décédé pendant le traitement ou ☐ avant le début du traitement ☐ Décès directement lié à la tuberculose ☐ Décès non directement lié à la tuberculose ☐ Lien inconnu entre décès et tuberculose 3 ☐ Le traitement a été arrêté et non repris car ☐ diagnostic de tuberculose non retenu ☐ autre raison, préciser : 4 ☐ Le patient est toujours en traitement à 12 mois car ☐ traitement initialement prévu pour une durée supérieure à 12 mois ☐ traitement interrompu plus de deux mois ☐ traitement modifié car (cocher la ou les cases correspondantes) ☐ Résistance initiale ou acquise au cours du traitement ☐ Effets secondaires ou intolérance au traitement ☐ Echec du traitement initial (réponse clinique insuffisante ou non négativation des examens bactériologiques)		
L'issue du traitement n'est pas connue car (cocher la case correspondante : 5, 6, ou 7) : 5 ☐ Le patient a été transféré (autre médecin, autre établissement ou structure de soins, autre pays) <u>Dans ce cas, indiquer les coordonnées:</u> - de la structure, éventuellement du pays, du transfert : _____ - du médecin : _____ 6 ☐ Le patient a été perdu de vue pendant le traitement (et l'est toujours 12 mois après le début du traitement) 7 ☐ Sans information		
Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R11-1, R11-2, R11-4, D11-1 du Code de la santé publique) Droit d'accès et de rectification par l'intermédiaire du médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à Santé publique France		

ÉVALUATION DE L'OBSERVANCE D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Respect du traitement prescrit : où en est votre patient ?

	Oui	Non
Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement ?	☐	☐
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	☐	☐
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	☐	☐
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	☐	☐
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 ?	☐	☐
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	☐	☐

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

Comment évaluer le niveau d'observance de votre patient ?

Votre patient répond par oui ou par non à chacune de ces 6 questions.

- **Si votre patient répond non à toutes les questions,**
il est considéré comme un bon observant.
- **Si votre patient répond oui une ou deux fois,**
il est considéré comme non observant mineur.
- **Si votre patient répond oui trois fois ou plus,**
il est considéré comme non observant.

Ce questionnaire est également disponible sur www.ameli.fr
espace Professionnels de santé>Médecins, rubrique Exercer au
quotidien>Prescriptions>La prescription de médicaments.



Annexe 4 : Questionnaire de Morisky



Questionnaire d'observance de MORISKY (En 8 questions)

Auto-questionnaire permettant de mesurer l'adhésion à un traitement.

1	Vous arrive-t-il parfois de prendre vos comprimés contre... (nom de la condition)	Non = 1
2	Parfois certaines personnes ne prennent pas leurs médicaments pour d'autres raisons qu'un oubli. En pensant aux deux dernières semaines, y a-t-il eu des jours où vous n'avez pas pris vos médicaments contre... (nom de la condition)	Non = 1
3	Vous est-il déjà arrivé de réduire la dose ou de prendre vos médicaments contre... (nom de la condition) sans en informer le médecin, parce que vous vous sentiez moins bien en les prenant ?	Non = 1
4	Lorsque vous voyagez ou que vous quittez la maison, vous arrive-t-il d'oublier d'emporter vos médicaments contre... (nom de la condition) ?	Non = 1
5	Avez-vous pris vos médicaments contre... (nom de la condition) ?	Oui = 1
6	Quand vous ressentez beaucoup moins, voire plus du tout vos symptômes, vous arrive-t-il parfois d'arrêter de prendre vos médicaments ?	Non = 1
7	Le fait de devoir prendre des médicaments contre... (nom de la condition) tous les jours représente un réel inconvénient pour certaines personnes. Vous arrive-t-il parfois d'être contrarié(e) par le fait d'avoir à respecter un traitement contre... (nom de la condition) ?	Non = 1
8	Vous arrive-t-il d'avoir des difficultés à vous rappeler de prendre tous vos médicaments contre... (nom de la condition) ? Choix de réponse et score pour la question 8 Jamais/Rarement = 1	Jamais/rarement = 1 De temps en temps = 0,75 Parfois = 0,5 Régulièrement = 0,25 Tout le temps = 0
SCORE		

1. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67-74.

2. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *Journal of clinical hypertension* 2008;10:348-54

Bibliographie

1. Lafont G. Histoire de la tuberculose [Internet]. Corpus 2014. [cité 30 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.reseau-canope.fr/corpus/video/la-tuberculose-l%E2%80%99histoire-156.html>
2. Tuberculose [Internet]. [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
3. Che D, Comolet T, Trébucq A, Antoine D. Épidémiologie de la tuberculose et politiques de lutte contre la tuberculose. EMC - Pneumol. avr 2013;10(2):1-10.
4. Augmentation du nombre de cas de tuberculose et de décès dus à la maladie pendant la pandémie de COVID-19 [Internet]. [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/27-10-2022-tuberculosis-deaths-and-disease-increase-during-the-covid-19-pandemic>
5. Tuberculose en France : données épidémiologiques 2019 [Internet]. [cité 30 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/tuberculose-en-france-donnees-epidemiologiques-2019>
6. Figure 5: Classification des mycobactéries (Millet, 2011) [Internet]. ResearchGate. [cité 7 avr 2023]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Classification-des-mycobacteries-Millet-2011_fig2_310620695
7. Diafouka MPA. Approches optimisées du diagnostic de la tuberculose. :142.
8. mycobacteries.pdf [Internet]. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/microbiologie/enseignement/microbiologie_3/mycobacteries.pdf
9. RILEY RL, MILLS CC, NYKA W, WEINSTOCK N, STOREY PB, SULTAN LU, et al. AERIAL DISSEMINATION OF PULMONARY TUBERCULOSIS: A TWO-YEAR STUDY OF CONTAGION IN A TUBERCULOSIS WARD¹. Am J Epidemiol. 1 juill 1995;142(1):3-14.
10. Poulsen A. Some Clinical Features of Tuberculosis Pts. 2-7. Acta Tuberc Scand. 1957;33(1/2):37-92.
11. Russell DG. Mycobacterium tuberculosis: here today, and here tomorrow. Nat Rev Mol Cell Biol. août 2001;2(8):569-78.
12. Stenger S, Modlin RL. Control of Mycobacterium tuberculosis through mammalian Toll-like receptors. Curr Opin Immunol. août 2002;14(4):452-7.
13. Mayer-Barber KD, Barber DL. Innate and Adaptive Cellular Immune Responses to Mycobacterium tuberculosis Infection. Cold Spring Harb Perspect Med. déc 2015;5(12):a018424.
14. Lu LL, Chung AW, Rosebrock TR, Ghebremichael M, Yu WH, Grace PS, et al. A Functional Role for Antibodies in Tuberculosis. Cell. 6 oct 2016;167(2):433-443.e14.
15. Reece ST, Kaufmann SH. Floating between the poles of pathology and protection: can we pin down the granuloma in tuberculosis? Curr Opin Microbiol. 1 févr 2012;15(1):63-70.
16. Russell DG, Cardona PJ, Kim MJ, Allain S, Altare F. Foamy macrophages and the progression of the human TB granuloma. Nat Immunol. sept 2009;10(9):943-8.
17. Ulrichs T, Kaufmann SH. New insights into the function of granulomas in human tuberculosis. J Pathol. 2006;208(2):261-9.
18. Pieters J. Mycobacterium tuberculosis and the Macrophage: Maintaining a Balance. Cell Host Microbe. 12 juin 2008;3(6):399-407.
19. Fabri M, Stenger S, Shin DM, Yuk JM, Liu PT, Realegeno S, et al. Vitamin D Is

- Required for IFN- γ -Mediated Antimicrobial Activity of Human Macrophages. *Sci Transl Med* [Internet]. 12 oct 2011 [cité 7 avr 2023];3(104). Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3003045>
20. Behar SM, Divangahi M, Remold HG. Evasion of innate immunity by *Mycobacterium tuberculosis*: is death an exit strategy? *Nat Rev Microbiol*. sept 2010;8(9):668-74.
 21. Polena H, Boudou F, Tilleul S, Dubois-Colas N, Lecointe C, Rakotosamimanana N, et al. *Mycobacterium tuberculosis* exploits the formation of new blood vessels for its dissemination. *Sci Rep*. 12 sept 2016;6(1):33162.
 22. Gillier E. item_155_TUBERCULOSE_2018.
 23. doi:10.1016/j.medmal.2004.07.016 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 19 avr 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0399077X04001623?token=EAB30066691697F23D63865E9E02B368D1D784F2BE89F6B87894FCA2EAC6C59AF4612BE4656F742915E8CCB701BAD147&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220419085850>
 24. Addressing the need for an accurate tuberculosis screening | T-SPOT.TB [Internet]. T-Spot International. [cité 7 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.tspot.com/uk/why-the-t-spot-tb-test/advantages-of-our-test/>
 25. Physiologie : la technique ELISA sandwich | ACAPSACAPS [Internet]. 2018 [cité 7 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.acaps.asso.fr/physiologie-la-technique-elisa-sandwich/>
 26. Décision du 24 mai 2017 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie.
 27. manuel pratique tuberculose 2010 [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: https://www.fares.be/tuberculose/infos-pour-professionnels/tuberculose-maladie/traitement-de-la-tbc-maladie/manuel_pratique_tbc2010.pdf
 28. Les maladies à déclaration obligatoire [Internet]. 2018 [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ars.sante.fr/les-maladies-declaration-obligatoire>
 29. rifampicine.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.guidetherapeutiquevih.com/wp-content/uploads/2019/05/rifampicine.pdf>
 30. isoniazide.pdf [Internet]. [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.guidetherapeutiquevih.com/wp-content/uploads/2019/05/isoniazide.pdf>
 31. pyrazinamide.pdf [Internet]. [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.guidetherapeutiquevih.com/wp-content/uploads/2019/05/pyrazinamide.pdf>
 32. Éducation thérapeutique du patient (ETP) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-et-p
 33. Rapport_l_observance_medicamenteuse_VF_CORR_DGS_2016.02.09.pdf [Internet]. [cité 11 mai 2023]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_l_observance_medicamenteuse_VF_CORR_DGS_2016.02.09.pdf

Université de Lille
FACULTÉ DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année universitaire 2022/2023

Nom : DELBECQUE-POULIN

Prénom : Léa

Titre : “Prise en charge de la tuberculose pulmonaire à l’officine : état des lieux des connaissances et proposition d’un guide pratique.”

Mots clés : tuberculose pulmonaire, épidémiologie, diagnostic, traitements, suivi, effets indésirables, questionnaire, pratique officinale, guide pratique.

.....
Résumé : La tuberculose pulmonaire est une maladie infectieuse endémique provoquée par *Mycobacterium-tuberculosis*. Son incidence très variable, selon les régions du monde, est désormais faible en France. Nous pouvons néanmoins être amenés à prendre en charge des patients tuberculeux à l’officine. Le but de ce travail est d’évaluer le niveau de connaissance de mes confrères officinaux sur les traitements antituberculeux, et de proposer un guide pratique à la dispensation de ceux-ci.
.....

Membres du jury:

Président : Monsieur le Professeur FOLIGNÉ Benoît, Professeur des Universités, Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur le Docteur BLONDIAUX Nicolas, Maître de Conférences des Universités, Université de Lille, Pharmacien Praticien Hospitalier, CH de Tourcoing

Assesseur: Monsieur le Docteur NEIRYNCK Henri, Pharmacien, Pharmacie Neirynck, Roubaix