

La Base pour les Connaissance Techniques de l'étude Observationnelle d'endTB

Janvier 2019

Version 1.0

Consortium endTB:

- Partners In Health (PIH)
- Médecins Sans Frontières (MSF)
- Interactive Research and Development (IRD)

Table des matières

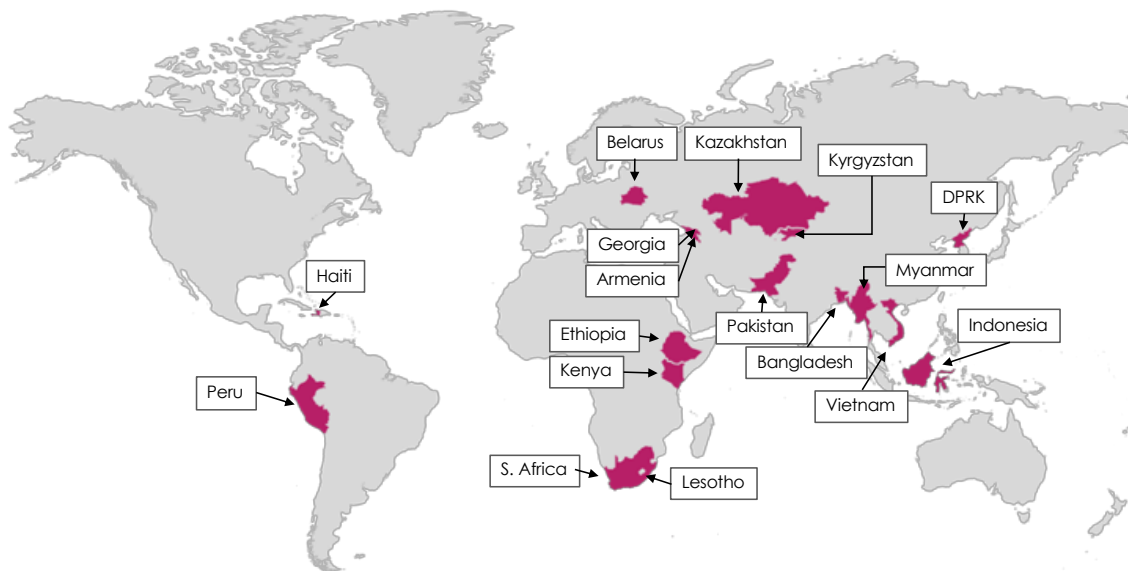
Introduction.....	2
Abréviations	4
1. Guide clinique endTB	5
1.1 Pourquoi utiliser le GenoType MTBDRs/ de Hain ?	5
1.2 Faut-il utiliser le linézolide chez les patients prenant des antidépresseurs ?	6
1.3 Quelle est la meilleure dose de linézolide pour le traitement de la TB-MR ?	7
1.4 Pyridoxine en prévention des EI du linézolide ?	8
1.5 Durée du traitement par carbapénèmes dans la TB-MR	9
1.7 Bédaquiline et delamanide pendant plus de six mois ?	10
1.8 TB résistant à quinolone : moxifloxacine à haute dose ?	10
2. Outils de dépistage	11
2.1 Pourquoi l'HbA1c pour le dépistage du diabète ?	11
2.2 Dépistage hépatites B et C : AgHBs et AcHCV	12
2.3 Échelle de la faim des ménages	13
2.4 Dépistage bref de la neuropathie périphérique	13
2.5 Surveillance de la névrite optique liée au linézolide	14
2.6 Tableau d'acuité visuelle Golovin – Sivtsev	16
2.7 Surveillance d'une perte auditive liée aux injectables	17
2.8 Fréquence des ECG pour surveiller l'intervalle QT	18
2.9 Formule pour corriger l'intervalle QT	19
2.10 RX thorax : données à recueillir et analyser	19
3. Définitions de variables	20
3.1 Tabagisme : pourquoi plus de 1 cigarette/jour ?	20
3.2 EI capturés dans l'étude d'observation endTB	21
Références	22

Introduction

Le consortium endTB (Expand New Drug Markets for TB, c.-à-d. Développement de nouveaux marchés de médicaments contre la tuberculose) est composé de trois ONG : Partners In Health (PIH), Médecins Sans Frontières (MSF) et Interactive Research and Development (IRD). Financé par l'Unitaid, l'objectif d'endTB est de promouvoir des schémas thérapeutiques améliorés et plus sûrs pour la TB-MR. endTB s'emploie à accroître l'accès à la bédaquiline, au delamanide et aux médicaments antituberculeux recyclés, tout en étudiant de manière approfondie les résultats des nouveaux schémas thérapeutiques incluant ces médicaments. Trois grandes études sont comprises dans endTB : endTB Observational Study (Étude d'observation endTB), endTB Clinical Trial (Essai clinique endTB, et endTB-Q Trial (Essai endTB-Q).

L'Étude d'observation endTB est actuellement en cours dans des centres de 17 pays. Dans chaque pays, les centres recrutent des patients sous bédaquiline et delamanide selon les directives du programme national de lutte contre la tuberculose, tout en collectant des données cliniques et bactériologiques d'efficacité et de sécurité.

Pays de l'Étude d'observation endTB



Comme de nombreux outils de l'Étude d'observation endTB se sont avérés utiles pour les cliniciens et les programmes qui commencent à utiliser les nouveaux médicaments et schémas thérapeutiques antituberculeux, nous les avons rendus disponibles gratuitement sur le site Web d'endTB.

- [endTB Clinical and Programmatic Guide for Patient Management with New TB Drugs](#) (Guide clinique et programmatique endTB pour la gestion du patient avec les nouveaux médicaments antituberculeux, en anglais, russe, espagnol, français) : conseils pratiques pour les cliniciens, avec schéma thérapeutique et gestion des effets indésirables.

- [MSF Pharmacovigilance Unit forms](#) (Formulaires de l'unité de pharmacovigilance de MSF, en anglais, russe, espagnol, français) : Formulaire de rapport d'événement indésirable grave (EIG), Formulaire de rapport de grossesse, et Échelle de classement de gravité de tuberculose, utilisés par tous les centres endTB pour évaluer les événements indésirables (EI).

Ce document technique de base fournit la justification de la prise de décision clinique, des outils de sélection et des définitions de données utilisés dans les centres de l'étude d'observation endTB. Il s'agit d'un document évolutif. Si vous souhaitez suggérer un sujet supplémentaire, veuillez nous envoyer un courrier électronique à l'adresse endTB1@pih.org.

Abréviations

ACTG	Groupe d'essais cliniques sur le SIDA
EI	Événement indésirable
ART	Traitement antirétroviral
BPNS	Dépistage bref de la neuropathie périphérique
TB-R	Tuberculose pharmacorésistante
AAD	Antiviraux à Action Directe
TSM	Test de sensibilité aux médicaments
ECG	Électrocardiogramme
endTB	Développement de nouveaux médicaments contre la tuberculose
HbA1c	Hémoglobine A1c
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
IRD	Recherche et développement interactifs
MRM	Multirésistance aux médicaments
TB-MR	Tuberculose multirésistante
MSF	Médecins Sans Frontières
MTB/RIF	Tuberculose à mycobactéries/Rifampicine
NTP	Programme national contre la tuberculose
PIH	Partenaires pour la santé
PV	Pharmacovigilance
QTcF	Correction de l'intervalle QT de Fridericia
EIG	Événement Indésirable grave
SSRI	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
TB	Tuberculose
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
URM	Ultrarésistance médicamenteuse
TB-UR	Tuberculose ultrarésistante

1. Guide clinique endTB

1.1 Pourquoi utiliser le GenoType MTBDRs/ de Hain ?

Les tests phénotypiques classiques de sensibilité aux médicaments (TSM) ont tendance à être longs et peuvent prendre jusqu'à quatre mois. Les TSM conventionnels peuvent donc retarder la prescription du traitement approprié, augmentant encore le risque d'échec du traitement et de transmission de la maladie dans les environnements les plus touchés. Les tests biologiques par sonde moléculaire (LPA) ont des délais d'exécution plus courts que les TSM conventionnels. Ces tests comprennent le GenoType MTBDR*plus* et le MTBDRs/ de Hain. Le test MTBDR*plus* détecte des mutations dans le gène *rpoB*, associé à la résistance à la rifampicine, ainsi que dans le gène *katG* et dans la région du promoteur *inhA*, tous deux associés à la résistance à l'isoniazide.¹ Le MTBDR*plus* peut donc détecter à la fois une résistance à la rifampicine et à l'isoniazide. D'autres tests de diagnostic moléculaire rapide tels que l'INNO-LiPA et le GeneXpert ne détectent que la résistance à la rifampicine. Le MTBDR*plus* a montré une excellente sensibilité et spécificité pour la détection de la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide et du statut de tuberculose multirésistante. La sensibilité et la spécificité groupées du MTBDR*plus* pour la résistance à la rifampicine étaient respectivement de 96 % et 98 %. De 91 % et 99 %, respectivement, pour la résistance à l'isoniazide. Et de 91 % et 99 %, respectivement, pour le statut de tuberculose multirésistante.² De plus, le test MTBDR*plus* est beaucoup plus rapide que le TSM conventionnel. Le délai d'exécution est de huit heures, avec potentiellement des résultats le même jour.

Le test MTBDRs/ est utilisé pour le diagnostic de souches résistantes aux médicaments antituberculeux de deuxième intention, telles que la TB-UR ou la pré-TB-UR. Il détecte les mutations dans les gènes *gyrA* et *rrs* qui confèrent une résistance aux fluoroquinolones (p. ex. ofloxacine, lévofloxacine et moxifloxacine) et aux médicaments injectables de deuxième intention (p. ex. amikacine, kanamycine et capréomycine).² Une étude transversale récente a évalué la performance du MTBDRs/ par rapport aux TSM conventionnels sur 181 échantillons d'expectorations (tests directs) et 270 isolats cliniques (tests indirects) de patients atteints de TB sensible, de TB-MR ou de TB-UR, confirmées par culture. Réalisé directement (expectorations), le MTBDRs/ a montré une sensibilité et une spécificité de 85,1 % et 98,2 %, respectivement, pour la détection d'une résistance aux fluoroquinolones (FQ). Et une sensibilité et une spécificité de 94,4 % et 98,2 %, respectivement, pour la détection d'une résistance aux médicaments injectables de deuxième intention (MIDI). Réalisé indirectement (sur culture), le MTBDRs/ a une sensibilité et une spécificité de 83,1 % et 97,7 %, respectivement, pour détecter la résistance aux FQ, et une sensibilité et une spécificité de 76,9 % et 99,5 %, respectivement, pour la détection de la résistance aux MIDI.³ Le MTBDRs/ utilise la même plate-forme que le MTBDR*plus* et il peut également fournir des résultats dans un délai de 8 heures.⁴

Dans de nombreux pays, le TSM de deuxième intention ne fait pas partie des directives nationales pour la gestion de la TB-MR. Cependant, la résistance aux médicaments de deuxième intention est presque toujours plus fréquente que prévu et elle peut facilement donner lieu à la prescription d'un schéma thérapeutique inadéquat. Le test MTBDRs/ est simple, rapide et constitue donc une bonne option pour les programmes qui ne réalisent pas actuellement de TSM de deuxième intention pour tous les patients atteints de TB-MR.

Même pour les programmes qui utilisent déjà le TSM de deuxième intention conventionnel, le MTBDRs/ peut toujours être utile aux cliniciens par la réduction du délai jusqu'à un traitement efficace des patients présentant des souches UR ou pré-UR.

1.2 Faut-il utiliser le linézolide chez les patients prenant des antidépresseurs ?

Le risque de syndrome sérotoninergique est faible mais documenté en début de traitement par linézolide. Le syndrome sérotoninergique est une maladie causée par une élévation des taux de sérotonine. Les symptômes comprennent nervosité, agitation, confusion, élévation de la pression artérielle ou du rythme cardiaque, pupilles dilatées, rigidité musculaire, contractions musculaires ou perte de coordination musculaire, sudation, diarrhée, maux de tête, tremblements et chair de poule. Les patients atteints du syndrome sérotoninergique lié au linézolide commenceront généralement à présenter des symptômes moins de six heures après le début du traitement par linézolide, ce qui signifie qu'il s'agit d'un effet secondaire précoce du linézolide et qu'il existe un risque plus faible de développer ce syndrome chez un patient qui prend du linézolide depuis longtemps, sauf si un autre médicament sérotoninergique est démarré.

Compte tenu de ce risque accru de syndrome sérotoninergique, la notice du linézolide indique expressément que le linézolide ne doit pas être administré avec d'autres médicaments sérotoninergiques, notamment les nombreux médicaments couramment prescrits pour la dépression tels que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (SSRI) :

« À moins que cela ne soit cliniquement approprié et que les patients fassent l'objet d'une surveillance attentive des signes et/ou symptômes du syndrome sérotoninergique ou de réactions ressemblant à un syndrome malin des neuroleptiques, le linézolide ne doit pas être administré aux patients présentant un syndrome carcinoïde ni aux patients prenant l'un des médicaments suivants : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques, agonistes des récepteurs de la sérotonine 5-HT₁ (triptans), mépéridine, bupropion ou bupirone. Dans certains cas, un patient recevant déjà un antidépresseur sérotoninergique ou de la bupirone peut avoir besoin d'un traitement urgent par linézolide. En l'absence d'alternative au linézolide et si les avantages potentiels du linézolide l'emportent sur les risques de syndrome sérotoninergique ou de réactions de type syndrome malin des neuroleptiques (SMN), l'antidépresseur sérotoninergique doit être arrêté rapidement pour administrer le linézolide. Le patient doit être surveillé pendant deux semaines (cinq semaines s'il a pris de la fluoxétine) ou jusqu'à 24 heures après la dernière dose de linézolide, selon la première éventualité. Les symptômes du syndrome sérotoninergique ou des réactions de type SMN comprennent : hyperthermie, rigidité, myoclonies, instabilité autonome et changements de l'état mental, notamment agitation extrême menant au délire et au coma. »

La question de savoir s'il faut arrêter les médicaments sérotoninergiques tels que les SSRI au cours d'un traitement à base de linézolide à long terme a tout d'abord été posée dans le cadre d'un traitement contre l'ostéomyélite, et bon nombre des arguments sont très pertinents pour les patients atteints de TB-MR, dont beaucoup souffrent de dépression. Finalement, les cliniciens devraient examiner les inconvénients et les avantages afin de déterminer si le SSRI devrait être arrêté pendant le traitement par linézolide, et plus

particulièrement si le risque de syndrome sérotoninergique est supérieur au risque de trouble récurrent de l'humeur ou de l'anxiété. Quinn et Stern ont écrit :

« La question de savoir s'il faut arrêter le SSRI lorsque le linézolide est administré ou de poursuivre le schéma thérapeutique du patient doit être tranchée en fonction d'une analyse coûts-bénéfices de la situation clinique. Le risque de syndrome sérotoninergique est-il supérieur au risque récurrent de trouble de l'humeur ou d'anxiété ? D'une part, si un patient est intubé, sous sédation, paralysé et gravement malade, le maintien de l'antidépresseur serait une priorité clinique moindre que celle d'éviter un épisode de toxicité médicamenteuse rare mais conséquente qui pourrait exacerber une maladie grave ou accélérer la défaillance de multiples systèmes organiques.

« D'autre part, chez un patient ambulatoire souffrant de troubles mentaux chroniques et d'ostéomyélite et ayant besoin de linézolide oral pendant une période indéterminée, le risque et les conséquences d'une exacerbation de la maladie mentale peuvent être beaucoup plus importants que le risque rare de syndrome sérotoninergique. Ce patient peut être maintenu simultanément sous linézolide et sous sérotoninergique, avec un suivi clinique fréquent pour surveiller la toxicité de la sérotonine, en particulier pendant le premier mois de traitement. Comme l'incidence de la toxicité à la sérotonine est si basse, il n'existe aucune donnée concernant les doses spécifiques de SSRI pouvant augmenter le risque de toxicité à la sérotonine. Les cliniciens devraient utiliser les doses de médicaments dans le cadre de leur analyse coûts-bénéfices. »⁵

1.3 Quelle est la meilleure dose de linézolide pour le traitement de la TB-MR ?

Pour le traitement de la TB-MR, il est important d'identifier le dosage qui permettra la conversion de la culture et le succès du traitement tout en minimisant sa toxicité. Les doses doivent être suffisamment élevées pour limiter le risque de développement d'une résistance accrue aux médicaments, mais également suffisamment faibles pour éviter des effets indésirables, potentiellement permanents.

Des études antérieures ont démontré l'efficacité du linézolide à des doses de 1200 mg/jour, 600 mg/jour et 300 mg/jour.⁶ Cependant, un traitement par linézolide peut entraîner des effets indésirables importants et, dans certains cas, une interruption du traitement. Les effets indésirables liés au linézolide comprennent principalement une suppression de la moelle osseuse et une neuropathie périphérique et optique.⁷ D'autres effets indésirables peuvent inclure des problèmes gastro-intestinaux, une thrombocytopénie, une leucopénie et une anémie.⁸ Une analyse systématique des données existantes recueillies auprès de 367 patients a montré que le type d'effet indésirable observé lors de la prise de linézolide variait en fonction de la posologie. Les patients recevant des doses plus élevées (600 mg versus 300 mg), présentaient des taux de toxicité hématopoïétique et nerveuse plus élevés. Cette analyse a également mis en évidence un taux de mortalité considérablement plus bas chez les patients recevant des doses plus faibles de linézolide. Cependant, une autre analyse systématique de données recueillies auprès de 507 patients a montré que seuls les taux de myélosuppression différaient entre les groupes posologiques.⁹

Bien que des doses plus élevées de linézolide soient plus toxiques, elles peuvent aussi être plus puissantes que des doses plus faibles. Un certain nombre d'études antérieures ont

montré que des doses plus élevées de linézolide avaient des taux plus élevés de conversion de culture ou de succès du traitement, mais l'association n'était pas statistiquement significative.

Étant donné les options posologiques, le poids corporel et la tolérabilité devraient être des facteurs déterminants pour définir la dose de traitement appropriée pour le linézolide.^{10,11} De plus, il a été démontré que des modèles de désescalade posologique permettaient de convertir des cultures. Une petite étude randomisée et contrôlée l'a démontré en Chine. Les patients ont commencé le traitement avec 1200 mg de linézolide pendant 4 à 6 semaines. Ils ont ensuite reçu une dose réduite de 300 ou 600 mg de linézolide, la seconde dose étant déterminée par le poids corporel du patient et sa tolérance. Le groupe linézolide a présenté un taux de réussite du traitement significativement plus élevé que celui du groupe non-linézolide, et la plupart des événements indésirables survenus dans le groupe linézolide ont disparu après la réduction de la dose de linézolide.¹² Un essai clinique réalisé en Corée après une stratégie posologique similaire, avec désescalade commençant à 600 mg de linézolide par jour, a également montré des résultats prometteurs.¹³

Le Guide clinique endTB recommande une dose quotidienne de 600 mg pendant toute la durée du traitement, ce qui correspond souvent à 20 à 24 mois pour les patients de l'étude d'observation endTB. Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite tout au long du traitement pour détecter les effets indésirables liés au linézolide. Une réduction de la dose est fortement recommandée si le patient présente de tels effets indésirables. Cependant, dans l'Essai clinique endTB, une stratégie différente est utilisée. Tous les patients de l'étude commencent par prendre 600 mg de linézolide par jour pendant quatre semaines, suivies d'une réduction à 300 mg par jour ou à 600 mg trois fois par semaine, que le patient présente ou non des effets indésirables.

1.4 Pyridoxine en prévention des EI du linézolide ?

Le Guide clinique endTB ne recommande pas de prescrire de la pyridoxine pour prévenir les effets indésirables liés au linézolide, tels que la neuropathie périphérique ou la myélosuppression. Bien que la pyridoxine se soit révélée efficace pour réduire l'incidence de neuropathie induite par l'isoniazide, les preuves sont insuffisantes pour justifier l'utilisation de la pyridoxine dans le but de réduire la neuropathie ou la myélosuppression induite par le linézolide.¹⁴

Il existe peu de données suggérant que la pyridoxine puisse aider à réduire ou à soulager les cas de myélosuppression au cours d'un traitement par linézolide. L'administration de pyridoxine a aidé à résoudre les cytopénies associées au linézolide chez deux patients traités pour des infections à *Mycobacterium abscessus*. Cependant, il n'a été trouvé aucun effet de l'utilisation de pyridoxine pour traiter la neuropathie périphérique.¹⁵ Dans une étude rétrospective portant sur 75 patients septiques présentant des coques Gram-positifs et traités au linézolide, les patients n'ayant pas reçu de pyridoxine ont présenté des réductions plus importantes du nombre de globules rouges, de l'hémoglobine et de l'hématocrite, par rapport à ceux auxquels la pyridoxine avait été administrée. Cette étude a également montré l'absence d'impact de la pyridoxine sur les cas de neuropathie.¹⁶

Dans une étude en ouvert, contrôlée, comparant 31 patients cancéreux recevant de la pyridoxine en association avec leur traitement par linézolide deux fois par jour, appariés à 62 patients du groupe contrôle, il semblait exister un effet protecteur de la pyridoxine contre l'anémie induite par le linézolide, mais aucun effet sur la thrombocytopénie ou la leucopénie

induites par le linézolide. De même, dans une étude observationnelle rétrospective portant sur 38 patients admis dans un hôpital universitaire ayant reçu pendant 6 mois un traitement contenant du linézolide, aucun effet protecteur de la pyridoxine contre la toxicité hématologique n'a été observé.¹⁸ Dans une étude rétrospective portant sur 24 patients traités par linézolide et pyridoxine pour diverses maladies infectieuses, la durée prévue du traitement étant de 6 à 12 semaines, la pyridoxine n'a eu aucun effet protecteur contre la myélosuppression induite par le linézolide.¹⁹ Des résultats similaires ont été trouvés dans une étude observationnelle de deux cohortes consécutives (n = 52) de patients infectés par des coques Gram-positifs. Une cohorte a reçu de la pyridoxine en association avec le linézolide, tandis que l'autre n'en a pas reçu. Aucune différence dans l'incidence de la myélosuppression entre les deux groupes n'a été observée.²⁰

Une analyse de la littérature médicale publiée a donné un nombre limité de données suggérant que l'administration de faibles doses de pyridoxine au cours du traitement par linézolide pourrait prévenir la neuropathie périphérique. Cependant, l'analyse a mis en garde contre une supplémentation à des doses supérieures à 50 mg par jour.²¹

C'est la seule étude publiée sur la pyridoxine en prévention des effets indésirables liés au linézolide chez des patients atteints de TB-MR. Dans une série de 30 patients traités par linézolide pour TB-MR en Californie, aux États-Unis, tous les patients ont reçu de la pyridoxine tout au long de leur traitement. Cinq des 30 patients ont développé une neuropathie périphérique. Trois de ces patients ont été en mesure de poursuivre leur traitement par linézolide sous surveillance attentive. La posologie de pyridoxine a été augmentée chez le quatrième patient, dans une tentative infructueuse de résolution de la neuropathie périphérique. Le cinquième patient a dû interrompre le traitement en raison d'événements indésirables.¹⁰

Compte tenu des données actuellement disponibles, nous ne recommandons pas l'administration de pyridoxine avec le linézolide.

1.5 Durée du traitement par carbapénèmes dans la TB-MR

Divers carbapénèmes ont été utilisés pour traiter la TB-MR, notamment l'imipénème / cilastatine, le méropénème, l'ertapénème et le faropénème. On pense que les pénicillines n'affectent en rien le *Mycobacterium tuberculosis*, mais les carbapénèmes sont une classe de pénicillines à spectre étendu, efficaces contre un large spectre de bactéries. Il y a des rapports de cas, des séries de cas et même des études plus vastes sur l'utilisation de carbapénèmes en traitement de la TB-MR avec un certain succès, principalement dans des hôpitaux d'Europe de l'est et de pays de l'ex-Union soviétique présentant des taux élevés de TB-UR et ayant les compétences et les ressources pour administrer ces médicaments pendant de longues périodes.^{22, 23} Plusieurs études préliminaires d'activité bactéricide sont actuellement en cours et devraient fournir davantage de preuves sur l'efficacité des carbapénèmes contre la tuberculose.²⁴ Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus sur des questions très fondamentales, telles que le dosage et la durée du traitement. Ou si ces médicaments doivent toujours être administrés avec de l'acide clavulanique.

Des études antérieures ont rapporté une variété de durées de traitement chez des patients traités par carbapénèmes pour TB-MR. La plupart des cliniciens visent au moins six mois de traitement, mais certains ont administré des carbapénèmes beaucoup plus longtemps, même pendant toute la durée du traitement. En pratique, la nécessité d'un accès par voie intraveineuse complique considérablement l'utilisation des carbapénèmes. Le

mode d'administration optimal est le port-A-Cath, plus confortable pour le patient et permettant d'administrer les carbapénèmes en ambulatoire. Cependant, cela n'est pas réalisable dans tous les pays et/ou tous les centres. Des cathéters Midline voire même périphériques sont utilisés par certains centres, mais ils présentent leurs propres difficultés, et pour le patient et pour le clinicien. Compte tenu de la difficulté d'administration, nous recommandons d'administrer les carbapénèmes pendant au moins huit mois, soit la durée habituelle du traitement pour les injectables intramusculaires (aminosides ou capréomycine), sachant que la durée du traitement peut être plus courte dans certains établissements ou chez certains patients pour des raisons non cliniques.

1.7 Bédaquiline et delamanide pendant plus de six mois ?

L'un des malentendus les plus répandus parmi les cliniciens est que la bédaquiline et le delamanide ne peuvent être prescrits que pendant 24 semaines.²⁵ Les directives de l'OMS n'interdisent pas expressément l'utilisation de ces deux médicaments pendant plus de 24 semaines, mais elles ne recommandent pas non plus de prolonger ce traitement au-delà de 24 semaines. Les directives de l'OMS ne font que reconnaître le fait que, dans les essais cliniques de phase II, l'utilisation de ces médicaments a été limitée à 6-9 mois.

De nombreux patients endTB ont déjà été traités plusieurs fois avec des antituberculeux de deuxième intention et sont infectés par des souches extrêmement résistantes aux médicaments, pour lesquelles il est difficile de concevoir un schéma thérapeutique efficace. Il n'est pas nécessaire d'arrêter la bédaquiline et/ou le delamanide après 24 semaines si ce sont les seuls médicaments sûrs et efficaces. En fait, arrêter ces médicaments après 24 semaines de traitement augmente le risque de réversion, même après conversion de la culture.²⁶ Chez ces patients, il est cliniquement prudent de prescrire de la bédaquiline et du delamanide pendant toute la durée du traitement.

Dans les centres participant à l'étude observationnelle endTB, les patients sont systématiquement traités à la bédaquiline ou au delamanide pendant plus de 24 semaines et ils les tolèrent bien. Ce qui s'avère être en accord avec d'autres études de patients sous traitement compassionnel, qui ont montré la bonne sécurité d'une utilisation prolongée de la bédaquiline.²⁷ L'expérience d'endTB montre également que ces deux médicaments sont mieux tolérés que de nombreux autres antituberculeux prescrits de manière systématique pendant plus de 24 semaines, comme le linézolide. Pour cette raison, nous ne recommandons aucune limite arbitraire à l'utilisation de la bédaquiline et du delamanide. La durée du traitement doit dépendre du jugement du médecin responsable, comme pour les autres médicaments antituberculeux.

1.8 TB résistant à quinolone : moxifloxacin à haute dose ?

Une haute dose de moxifloxacin est généralement considérée comme 800 mg une fois par jour, par opposition à la dose normale de 400 mg une fois par jour. La moxifloxacin à haute dose et la gatifloxacin ont d'abord été utilisées dans le contexte du « schéma thérapeutique du Bangladesh » utilisé pour le traitement de la tuberculose sensible à la fluoroquinolone. En fait, de nombreux cliniciens pensaient que l'utilisation de fortes doses de moxifloxacin ou de gatifloxacin était à l'origine des taux de guérison élevés initialement signalés sur le terrain avec le schéma bangladais.

D'autres cliniciens ont par la suite commencé à utiliser la moxifloxacin à forte dose pour la tuberculose résistante à la fluoroquinolone. Il existe cependant très peu de preuves

scientifiques de l'efficacité de cette pratique. Certains cliniciens et experts de laboratoire pensent que la moxifloxacine à haute dose est efficace uniquement contre les souches faiblement résistantes à la moxifloxacine, définies comme résistantes à 0,25 mg/l et sensibles à 1,0 mg/l (MGIT).²⁸ Des tests à deux points de rupture de la moxifloxacine sont actuellement disponibles dans certains laboratoires supranationaux. Des études in vitro ont cependant montré que même des mutations de résistance « de faible intensité » réduisaient l'activité de toutes les fluoroquinolones sur le *Mycobacterium tuberculosis*.²⁹

En l'absence de données probantes sur l'utilisation de la moxifloxacine à haute dose chez des patients infectés par des souches résistantes à la fluoroquinolone, nous ne pouvons faire aucune recommandation sur la manière dont la moxifloxacine à haute dose devrait être utilisée. Compte tenu du profil d'événements indésirables connus de la moxifloxacine, nous recommandons cependant de surveiller étroitement les patients recevant de la moxifloxacine à forte dose, notamment l'allongement de l'intervalle QT, si elle est prescrite en même temps que d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT.³⁰

2. Outils de dépistage

2.1 Pourquoi l'HBA1c pour le dépistage du diabète ?

Le diabète sucré, une maladie métabolique chronique qui entrave la capacité de l'organisme à produire ou à utiliser normalement l'insuline, est de plus en plus prévalent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, fortement touchés par la tuberculose. Diverses études ont suggéré que le diabète multiplie par trois le risque de développement d'une tuberculose active. En 2012, on estimait que 15 % des cas de tuberculose dans le monde étaient liés au diabète. Les personnes souffrant de maladies chroniques telles que le diabète ont un système immunitaire affaibli et sont donc plus susceptibles de passer d'une tuberculose latente à une tuberculose active si elles sont infectées. En outre, les patients diabétiques ayant une hyperglycémie non contrôlée présentent un risque plus élevé d'infection tuberculeuse que ceux ayant une glycémie contrôlée, ce qui suggère que l'hyperglycémie est un facteur déterminant de co-infection.³¹ D'autre part, il a été démontré que la tuberculose altère temporairement la tolérance au glucose, un important facteur de risque de diabète, ce qui suggère que l'infection tuberculeuse peut également accroître le risque de développer un diabète.

L'association entre le diabète et un risque accru de développer une tuberculose active a été pleinement étayée par diverses études de contrôle de cas et de cohortes. Des études de cohorte ont montré un risque relatif commun d'effets aléatoires que des patients diabétiques développent une TB active de 2,52 (IC à 95 % de 1,53 à 4,03). Dix autres études de cas-témoins ont montré que le risque relatif (RR) se situait entre 1,16 et 7,81, avec un OR commun d'effets aléatoires de 2,2. Certaines études ont également stratifié le diabète en fonction du contrôle glycémique et ont montré qu'une glycémie élevée était associée à un risque plus élevé d'infection par la TB. Diverses études de dépistage ont en outre démontré que l'infection par la TB est plus fréquente chez les patients diabétiques insulino-dépendants que chez les patients diabétiques ne nécessitant pas d'insulinothérapie.³²

Les patients tuberculeux et diabétiques présentent également un risque accru de décès, d'échec du traitement et de rechute de la tuberculose.³³ Un facteur pouvant contribuer à des résultats indésirables est la toxicité hépatique. Il a été montré que le diabète

augmentait potentiellement le risque de développer une toxicité hépatique, en particulier lors d'un traitement antituberculeux. En conséquence, les patients diabétiques peuvent recevoir des concentrations plus faibles de médicaments antituberculeux. Ceci, associé à des niveaux accrus de toxicité hépatique, peut conduire à une infection TB récurrente et à une augmentation des taux de mortalité chez les patients diabétiques et tuberculeux.

Il est donc essentiel qu'un diabète soit détecté le plus tôt possible chez les patients tuberculeux. Le « *Collaborative Framework for Care and Control of TB and Diabetes* » publié par l'OMS et l'IUATLD recommande que tous les patients TB soient soumis à un dépistage du diabète au début du traitement antituberculeux, en particulier dans les pays les plus touchés. Le type de test de dépistage peut être adapté aux capacités des systèmes de santé locaux. De nombreuses études sur l'association entre le diabète et la tuberculose ont utilisé diverses méthodes de dépistage du diabète chez les patients tuberculeux, notamment la glycémie à jeun, la glycémie aléatoire, la glycémie postprandiale, le glucose urinaire, le test de tolérance au glucose, et l'hémoglobine A1c (HbA1c). Il n'existe actuellement aucune méthode de dépistage préférée pour le diabète.

Néanmoins, le Guide clinique endTB recommande de mesurer le taux de HbA1c pour le dépistage du diabète lors de chaque examen préliminaire du patient, avec des tests répétés tous les trois mois si les niveaux de HbA1c lors de l'examen préliminaire sont élevés. L'HbA1c, ou hémoglobine glyquée, est une forme d'hémoglobine qui est mesurée principalement pour identifier la concentration moyenne du glucose plasmatique d'un patient diabétique sur une période de 8 à 12 semaines. Lorsque la glycémie est élevée (hyperglycémie), les molécules de glucose se lient à l'hémoglobine dans les globules rouges. Plus le sang est hyperglycémique, plus le glucose se lie à l'hémoglobine dans les globules rouges. Ainsi, des taux élevés d'HbA1c indiquent un contrôle médiocre de la glycémie, ce qui peut indiquer un diabète.³⁴ Le projet endTB recommande de mesurer l'HbA1c, car il a été démontré qu'elle donnait une indication nettement meilleure du contrôle glycémique à long terme que les mesures du glucose sanguin et urinaire. En outre, le test HbA1c n'est pas sujet aux changements rapides et peu fiables qui peuvent survenir lors de mesures de glycémie aléatoires et à jeun.

2.2 Dépistage hépatites B et C : AgHBs et AcHCV

La prévalence des hépatites B et C chez les patients atteints de tuberculose, en particulier chez les patients atteints de TB-MR, est en grande partie inconnue dans la plupart des pays car le dépistage ne fait souvent pas partie des pratiques de routine. Dans certains pays où elle a été étudiée, la prévalence de l'hépatite virale chez les patients atteints de TB-MR a souvent été supérieure aux prévisions.^{35,36} L'hépatite virale active chronique semble être un facteur prédictif indépendant d'atteinte hépatique médicamenteuse lors d'un traitement de tuberculose. Il est donc important d'identifier les patients atteints d'hépatite chronique active, car ils nécessiteront une surveillance supplémentaire et, le plus souvent, un traitement spécifique.^{37,38,39} Il est important de noter que les antiviraux à action directe (AAD), utilisés pour traiter l'hépatite C (VHC), sont bien tolérés lorsqu'ils sont administrés en association avec un traitement contre la TB-MR.

Le test préféré pour le dépistage initial de l'hépatite B chronique active (VHB) est le test de l'antigène de surface du VHB (AgHBs). Il existe de nombreux tests permettant de détecter le VHB, mais l'AgHBs est le premier marqueur détectable dans le sang après une infection et sa production se poursuit même en cas d'infection chronique par le VHB. La présence d'AgHBs indique une infection active avec un niveau élevé de sensibilité et de spécificité.

L'AgHBs peut devenir positif lors d'une poussée et devenir négatif après la résolution d'un épisode de VHB. Un test AgHBs positif doit être suivi d'un test d'ADN du VHB afin de mesurer la charge virale du VHB si un traitement est jugé nécessaire.

Le dépistage initial de l'infection par le VHC se fait par le test de l'anticorps anti-VHC (AcVHC). L'AcVHC devient positif après l'infection initiale et le reste même si le patient élimine l'infection spontanément. Un résultat positif/réactif pour l'AcVHC doit donc être suivi d'un test d'ARN du VHC afin de confirmer l'infection chronique par le VHC et de déterminer si des antiviraux à action directe sont nécessaires.

2.3 Échelle de la faim des ménages

L'échelle de la faim des ménages (HHS) est un indicateur utilisé pour évaluer le degré de faim des ménages vivant dans des contextes d'insécurité alimentaire. La HHS comprend trois questions et trois réponses sur la fréquence d'occurrence, visant à mesurer l'ampleur de la privation de nourriture au sein de populations spécifiques. Généralement utilisée comme une enquête auprès des ménages basée sur la population, la HHS est utilisée pour estimer le pourcentage de ménages subissant chacun des trois degrés de gravité de faim :

1) faim faible, voire nulle, dans le ménage ; 2) faim modérée dans le ménage; et 3) faim grave dans le ménage.^{40,41}

La HHS a été validée dans diverses cultures et divers contextes, ce qui permet de l'utiliser efficacement dans différentes cultures et divers contextes d'insécurité alimentaire. Une étude de validation menée par le Projet d'Assistance Technique pour l'Alimentation et la Nutrition (FANTA II) a suggéré que la HHS était susceptible d'être sensible aux interventions de programmes réussis et recommande que la HHS soit utilisée pour l'évaluation, le ciblage géographique, le suivi et l'évaluation de l'insécurité alimentaire substantielle.⁴¹ Depuis cette étude, la HHS a été utilisée dans de nombreux pays, en particulier conjointement avec les programmes de l'USAID, dans le cadre du suivi et de l'évaluation de routine des programmes axés sur la nutrition et la sécurité alimentaire.

L'utilisation de la HHS peut également être importante dans des contextes autres que les programmes de nutrition et de sécurité alimentaire et sur une base plus individualisée. Dans le cadre du projet endTB, le personnel de l'étude effectue la HHS avec des patients atteints de TB-MR au cours de leur examen préliminaire afin d'évaluer la sécurité alimentaire de chaque patient au domicile. Ces informations sont essentielles car un accès insuffisant à la nourriture, en particulier à une nourriture saine, peut nuire au succès du traitement antituberculeux. Les personnes en situation d'insécurité alimentaire qui reçoivent une supplémentation nutritionnelle - comme c'est le cas dans l'étude endTB - se sont avérées mieux observer leur traitement.⁴² En outre, il a été démontré que des apports inadéquats en vitamines, minéraux et autres nutriments essentiels avaient des effets néfastes sur la pharmacocinétique de certains médicaments antituberculeux,⁴³ ce qui accroît également le risque d'échec du traitement. En rassemblant des informations sur la sécurité alimentaire de chaque patient, il est possible pour endTB de mieux rendre compte des problèmes nutritionnels et de conseiller les patients sur leurs habitudes alimentaires.

2.4 Dépistage bref de la neuropathie périphérique

La neuropathie périphérique est l'un des effets indésirables les plus courants du traitement de la TB-MR. Un certain nombre de médicaments antituberculeux sont couramment associés à une neuropathie périphérique, notamment la cyclosérine, l'éthambutol, l'éthionamide, les

fluoroquinolones, l'isoniazide, le linézolide et la streptomycine. La neuropathie périphérique induite par des médicaments antituberculeux peut être irréversible si elle n'est pas diagnostiquée à un stade précoce.

Le dépistage bref de la neuropathie périphérique (BPNS) a été initialement développé et validé par le *AIDS Clinical Trial Group* (Groupe d'essais cliniques sur le sida, ACTG) pour évaluer les neuropathies sensorielles liées au VIH.^{45,46} Pour réaliser ce test, l'agent de santé qualifié demande au patient s'il a présenté l'un des symptômes principaux de la neuropathie. Le dépistage est effectué des deux côtés des pieds et des jambes. L'agent de santé évalue la gravité des symptômes rapportés et utilise un marteau à réflexes, pour tester les réflexes achilléens du patient, et un diapason, pour mesurer toute perte de sensibilité vibratoire au gros orteil du patient. Si l'un de ces symptômes neuropathiques bilatéraux se manifeste en plus d'une diminution des réflexes achilléens ou de sensibilité vibratoire, un diagnostic clinique de neuropathie sensorielle est établi. Le BPNS est peu coûteux, simple, pratique à administrer et donne des résultats rapides.

Bien que le BPNS ait été utilisé principalement chez des patients atteints de VIH, en particulier dans les pays à ressources limitées,^{47,48} il a également été utilisé chez les patients tuberculeux. Un essai clinique portant sur l'utilisation du linézolide en traitement de la TB-UR chronique chez des patients sud-coréens a utilisé la partie subjective du BPNS pour dépister la neuropathie périphérique et en surveiller la progression.¹³ L'essai clinique NiX-TB, étudiant l'efficacité d'un traitement de la TB-MR incluant du linézolide en Afrique du Sud, a également utilisé le BPNS pour dépister la neuropathie périphérique. De même, dans l'étude d'observation endTB, le BPNS est recommandé pour le dépistage de la neuropathie périphérique. De nombreux médicaments antituberculeux peuvent causer une neuropathie périphérique, il est donc important d'utiliser le BPNS lors des examens préliminaires et des examens de suivi.

2.5 Surveillance de la névrite optique liée au linézolide

Le linézolide a été recommandé par l'OMS pour le traitement de la TB-MR depuis 2006 et il a été officiellement intégré à la liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS en tant que médicament de réserve de deuxième intention pour le traitement de la TB-MR, en 2015. Cependant, un effet secondaire fréquent du linézolide est la névrite optique. Les cas de névrite optique toxique sont bien décrits dans plusieurs études sur le profil d'efficacité et de sécurité du linézolide.^{49,50,51}

Une analyse systématique et une méta-analyse comprenant 12 études ont révélé l'apparition d'une névrite optique dans 13,2 % des cas (n = 121 patients individuels avec un résultat de traitement défini).⁵² La neuropathie optique toxique induite par le linézolide semble dépendre de la durée du traitement. Rucker et al. ont décrit 3 cas de neuropathie optique métabolique causée par un traitement au linézolide et ont noté 9 autres cas possibles, présentant tous des symptômes après une durée de traitement de 5 à 11 mois (moyenne 9 mois).⁵³

La neuropathie optique toxique induite par le linézolide, ou neuropathie optique métabolique, consiste en une diminution de la vision centrale, symétrique et indolore, se traduisant par une diminution de l'acuité visuelle et de la vision des couleurs, par des scotomes bilatéraux centraux ou caecocentraux, avec une macula normale et des nerfs optiques normaux, enflés ou pâles. On pense que ces effets sont liés à l'inhibition de la synthèse mitochondriale des protéines.¹³

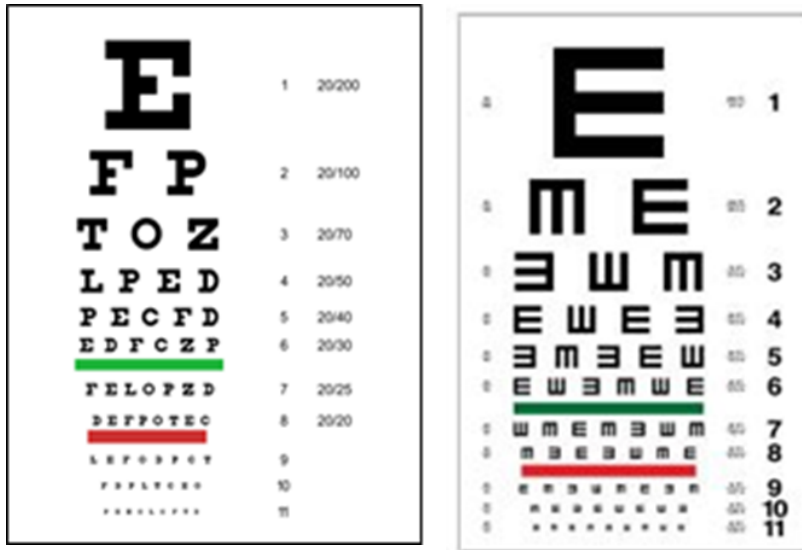
Le premier signe de névrite optique est une dyschromatopsie, c.-à-d. une difficulté à

percevoir les couleurs normalement. Par conséquent, pour surveiller la névrite optique, les patients de l'étude endTB sont suivis pour l'acuité visuelle et le daltonisme, à la sélection et pendant les examens mensuels suivants. Pour le daltonisme, l'étude endTB utilise la version concise (11 planches) du test pseudo-isochromatique d'Ishihara. Cette version a été utilisée par l'*Optic Neuritis Treatment Trial*, une étude contrôlée randomisée de corticostéroïdes dans le traitement de la névrite optique aiguë (de diverses causes, mais principalement la sclérose en plaques), afin de mesurer la présence de défauts de couleur chez 488 patients enrôlés.⁵⁴ Il est également courant que les optométristes et les ophtalmologues travaillant dans des contextes de tuberculose à forte charge tuberculeuse recommandent cette version à 11 planches pour dépister le daltonisme chez les patients qui suivent un traitement antituberculeux.

2.6 Tableau d'acuité visuelle Golovin – Sivtsev

Le tableau Snellen est le plus utilisé en pratique clinique depuis son introduction en 1862. Le tableau Snellen utilise des lettres de l'alphabet latin, tandis que le tableau Tumbling E correspondant utilise une série de lettres E, dans différentes positions, pour mesurer l'acuité visuelle des patients incapables de lire l'alphabet romain.

Tableaux Snellen et Tumbling E :



Les tableaux Snellen et Tumbling E sont généralement utilisés avec des populations familiarisées avec l'alphabet romain. Pour les populations peu familiarisées avec l'alphabet romain, le tableau Golovin-Sivtsev est une autre option. Ce test de vision standardisé a été développé en 1923 par les ophtalmologistes Sergei Golovin et D.A. Sivtsev. C'était le tableau le plus couramment utilisé pour tester l'acuité visuelle en URSS et il continue à être largement utilisé dans les pays post-soviétiques.

Tableau Golovin-Sivtsev :

Таблица Г. А. Сивтсёва для исследования остроты зрения	Таблица Г. А. Сивтсёва для исследования остроты зрения
Ш Б	О С
М Н К	С О О
Ы М Б Ш	О О О С
Б Ы Н К М	О О О С О
И Н Ш М К	С О О О О
Н Ш Ы И К Б	О С О О С О
Ш И Н Б К Ы	О О О С О О
К Н Ш М Ы Б И	С О О О С О С
Б К Ш М И Ы Н	О О О С О О О
Н К И Б М Ш Ы Б	С О О О О С О О
Ш И Н К М И Ы Б	О О О С О О О О
И М Б Ы Н Б М К	О О О О О О О С

Le tableau Golovin-Sivtsev comprend deux parties : la partie gauche du tableau montre une série des lettres cyrilliques Ш, Б, М, Н, К, Ы, et И. La partie droite affiche une série de symboles Landolt C.⁵⁶ Chaque partie est composée de 12 lignes. Les valeurs *D* situées à gauche de chaque ligne indiquent la distance en mètres à partir de laquelle une personne ayant une acuité visuelle de 1,0 peut lire la ligne correspondante, tandis que les valeurs *V* situées à droite de chaque ligne indiquent l'acuité visuelle minimale requise pour lire chaque ligne d'une distance de 5 mètres. Les lignes représentent les valeurs d'acuité visuelle comprises entre 0,1 et 2,0. Les caractères ont 70 mm dans la première ligne, 35 mm dans la deuxième ligne et 7 mm dans la dernière ligne, la largeur de chaque caractère étant égale à sa hauteur.

Dans l'étude d'observation endTB, les centres du Kazakhstan utilisent régulièrement le tableau Golovin-Sivtsev pour mesurer l'acuité visuelle. Tous les autres centres utilisent le tableau standard Snellen pour mesurer l'acuité visuelle des patients inclus.

2.7 Surveillance d'une perte auditive liée aux injectables

Des médicaments antituberculeux injectables (capréomycine et aminoglycosides : amikacine, kanamycine et streptomycine) sont couramment utilisés pour traiter la TB-MR. La sagesse conventionnelle veut qu'une dose par jour, couramment utilisée dans le traitement de la tuberculose, soit moins toxique que plusieurs doses par jour, qui sont utilisées pour le traitement d'autres bactéries.⁵⁶

Une analyse de cas de 100 patients atteints de TB-MR, traités consécutivement dans quatre centres de santé du Royaume-Uni, a révélé que 40 % des patients arrêtaient leur injectable en raison d'une perte auditive, bien que cette perte auditive soit significativement moins importante chez les patients recevant de la capréomycine au lieu d'un

aminoglycoside. La durée moyenne de traitement avec l'agent injectable dans cette population était de 178 jours.

Une étude de cohorte rétrospective réalisée au Botswana en 2014 a montré qu'un traitement prolongé à l'amikacine et des doses par kilogramme plus élevées étaient associées à une incidence plus élevée de perte auditive. Parmi les 437 patients inclus dans la cohorte, 70 % ont développé une perte auditive au cours du traitement par amikacine, et la perte auditive était associée de manière indépendante à la durée et à la dose d'amikacine. Ces taux élevés peuvent encore être sous-estimés, étant donné que la perte d'audition dans cette étude a été mesurée au niveau conversationnel, sans la disponibilité d'audiogrammes. Au moment du diagnostic de la perte auditive, les patients avaient probablement déjà subi une perte auditive pour les hautes fréquences.

Il existe peu de conseils ou d'expertise sur l'utilisation des audiogrammes chez les patients traités pour TB-MR. En outre, les audiogrammes peuvent être difficiles à réaliser dans des environnements pauvres en ressources. Par exemple, il est généralement recommandé de procéder au dépistage dans une cabine insonorisée, non disponible dans de nombreux environnements à ressources limitées.

Néanmoins, le Guide clinique endTB recommande de réaliser des audiogrammes mensuels, à partir du début du traitement avec tout produit injectable jusqu'au moment où celui-ci est suspendu. La plupart des centres de l'étude d'observation endTB utilisent HearScreen, un audiomètre de dépistage entièrement automatisé qui utilise un smartphone connecté à un casque calibré, le dispositif nécessitant donc une formation minimale. Dans une étude de validation clinique, 1070 enfants d'âge scolaire ont été soumis à un dépistage de perte auditive à deux reprises : une fois à l'aide de méthodes audiométriques conventionnelles et une fois à l'aide du dispositif HearScreen.

Les chercheurs n'ont trouvé aucune différence de performance statistiquement significative entre les deux techniques, HearScreen démontrant une sensibilité (75,0 %) et une spécificité (98,5 %) équivalentes aux méthodes conventionnelles d'audiométrie. Dans les centres où des audiologistes sont disponibles, si une perte auditive est détectée, les patients peuvent être dirigés vers un audiologiste pour évaluation plus approfondie. Si des audiologistes ne sont pas disponibles, le clinicien responsable de la TB-MR peut utiliser les résultats des audiogrammes de dépistage en série pour déterminer si le produit injectable doit être suspendu.

2.8 Fréquence des ECG pour surveiller l'intervalle QT

L'intervalle QT représente la dépolarisation et la repolarisation électrique des ventricules. Un intervalle QT allongé est un marqueur de tachyarythmie ventriculaire potentielle, comme les torsades de pointe, et un facteur de risque de mort subite.

Selon le *Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis*, « un ECG devrait être pris avant le début du traitement par bédaquiline ou delamanide, et au moins 2, 4, 8, 12 et 24 semaines après le début du traitement. La surveillance électrocardiographique doit être effectuée tous les mois si d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT sont pris (p. ex. moxifloxacine, clofazimine) ».

Étant donné que la majorité des patients d'endTB ont été traités avec des schémas thérapeutiques contenant plusieurs médicaments allongeant l'intervalle QT, le Guide clinique endTB préconise qu'un ECG soit réalisé au début du traitement et lors des examens de suivi au bout de 2 semaines, avec un ECG mensuel pendant toute la durée du traitement.

par bédaciline ou delamanide.

Le guide clinique endTB indique également que certains patients peuvent nécessiter une surveillance plus étroite. Les patients qui présentent un allongement de l'intervalle QT pendant le traitement doivent passer un ECG hebdomadaire jusqu'à ce que l'intervalle QT soit revenu au niveau 1 ou moins, comme défini par l'échelle de notation de la sévérité endTB. En outre, il est recommandé aux patients présentant des comorbidités allongeant l'intervalle QT (p. ex. hypokaliémie) de passer un ECG plus fréquemment. Les patients recevant plusieurs médicaments allongeant l'intervalle QT doivent également faire l'objet d'une surveillance étroite. Ne pas oublier que les médicaments allongeant l'intervalle QT comprennent des antituberculeux (p. ex. clofazimine, bédaciline, moxifloxacine, delamanide) et des médicaments non antituberculeux (p. ex. antipsychotiques, de nombreux antibiotiques).

2.9 Formule pour corriger l'intervalle QT

L'intervalle QT se raccourcit avec une fréquence cardiaque plus rapide et s'allonge avec une fréquence cardiaque plus lente. Pour une interprétation précise de cet intervalle, il est nécessaire de corriger l'intervalle QT en le normalisant à une fréquence cardiaque de 60 battements par minute (bpm). Il existe plusieurs formules permettant de corriger l'intervalle QT, notamment les formules de Bazett, Fridericia, Framingham, Hodges et Rautaharju. Une étude menée en 2016 dans les hôpitaux universitaires de Leuven (Belgique) a comparé ces différentes formules et leurs performances en matière de correction. L'étude comprenait tous les ECG réalisés pendant 2 mois chez des patients de 18 ans ou plus et présentant un rythme sinusal, une durée de QRS normale et une fréquence cardiaque de 90 bpm ou plus. Au total, 6609 patients ont été inclus. Les chercheurs ont constaté que les formules de Fridericia et de Framingham donnaient de meilleurs résultats en termes de correction. En outre, ils ont indiqué que l'utilisation de ces formules permettait de mieux prédire la mortalité des patients (à 30 jours et à un an).

La formule de Fridericia est généralement considérée comme étant la meilleure méthode de correction lorsque la fréquence cardiaque est élevée, ce qui est généralement le cas chez les patients atteints de tuberculose. Les essais cliniques sur la TB (p. ex. essais cliniques de bédaciline de phase II, de delamanide de phase II, endTB) utilisent principalement la méthode Fridericia pour corriger l'intervalle QT, et l'OMS recommande également la méthode Fridericia pour le suivi des patients TB traités par des médicaments allongeant potentiellement l'intervalle QT.

2.10 RX thorax : données à recueillir et analyser

Il existe trois types de données radiologiques qui sont collectées pour chaque patient dans l'étude d'observation endTB : maladie cavitair (< 5 cm ou ≥ 5 cm), extension de la maladie (unilatérale ou bilatérale) et fibrose (≤ 1 lobe ou > 1 lobe).

On sait depuis longtemps que la maladie cavitair est associée à une faible réponse au traitement antituberculeux. Plusieurs études cliniques l'ont montré dans la tuberculose pharmacorésistante. Par exemple, une étude portant sur 167 patients atteints de tuberculose multirésistante en Lettonie a révélé que la présence de cavitations bilatérales à la radiographie thoracique était associée à un délai plus long avant la conversion initiale de la culture d'expectorations. Une méta-analyse de 9153 patients atteints de TB-MR, ajustée en fonction de l'étendue du facteur de maladie (frottis positif pour bacilles acido-résistants,

ou cavitation à la radiographie pulmonaire) pour évaluer l'effet du traitement. Dans l'essai de phase II sur le delamanide, les patients ont été stratifiés à la randomisation en fonction de l'existence d'une maladie caverneuse. En outre, la cavitation unilatérale ou bilatérale a été étudiée en tant que co-variable potentielle associée à de mauvais résultats. Dans l'essai de phase IIb sur la bédaquiline, les patients ont été stratifiés en fonction de l'existence de cavités de plus de 2 cm de diamètre. Pour cette raison, dans la plupart des études cliniques sur de nouveaux médicaments antituberculeux, la présence et la taille des cavités sont évaluées au début.

L'étendue de la tuberculose a également été associée à une faible réponse au traitement antituberculeux. Dans l'étude d'observation endTB, l'étendue de la tuberculose est simplement classée comme unilatérale ou bilatérale. Il existe un certain nombre de systèmes de classification plus complexes qui ont été utilisés et validés dans d'autres études pour estimer la proportion du poumon affectée (c.-à-d. 0 à 100 %). Par exemple, Ralph et al. ont trouvé qu'une échelle incluant la proportion de poumon affectée et la présence de cavitations prédisait de manière significative les résultats.⁶⁴ Cependant, nous avons jugé ces échelles trop difficiles et trop lourdes à mettre en œuvre dans les centres de l'étude d'observation endTB.

Une étude de cohorte prospective portant sur 135 patients atteints de tuberculose pulmonaire en Corée du Sud a montré une association significative entre la fibrose et une faible réponse radiographique dans un modèle de régression multiple.⁶⁵ Les lésions fibreuses sont fréquentes chez les patients atteints de TB-MR, notamment chez les patients chroniques ayant des antécédents de traitements multiples qui ont échoué.

3. Définitions de variables

3.1 Tabagisme : pourquoi plus de 1 cigarette/jour ?

Dans l'étude d'observation endTB, une personne est considérée comme fumeuse si elle fume au moins une cigarette par jour. Ce seuil d'une cigarette par jour a été choisi pour ce projet étant donné les données montrant qu'un tabagisme léger et intermittent entraîne de nombreux effets importants sur la santé, identiques au tabagisme quotidien.

Les données montrent qu'un tabagisme léger et intermittent comporte un risque substantiel de développement du cancer du poumon. Les femmes de 35 à 49 ans qui fument 1 à 4 cigarettes par jour courent un risque cinq fois plus élevé de développer un cancer du poumon, tandis que les hommes du même groupe d'âge courent trois fois plus de risques de développer un cancer du poumon que les non-fumeurs.^{66,67} Le tabagisme léger a également été associé à d'autres maladies pulmonaires, y compris les infections des voies respiratoires inférieures, et il a été démontré qu'il provoquait des symptômes respiratoires prolongés tels que de la toux.⁶⁷ En outre, le tabagisme léger et intermittent comporte à peu près le même risque de maladie cardiovasculaire que le tabagisme quotidien : les adultes qui fument 1 à 4 cigarettes par jour ont près de trois fois plus de risques de développer une cardiopathie ischémique que les non-fumeurs.⁶⁸

Étant donné que les patients atteints de TB-MR sont déjà atteints d'une forme grave de maladie pulmonaire, il est important que les médecins traitants soient conscients de comportements tels que le tabagisme, qui augmentent le risque que le patient présente des problèmes de santé supplémentaires et des résultats médiocres du traitement. En outre, le

traitement par les nouveaux médicaments contre la TB-MR comporte un risque d'allongement de l'intervalle QT. Il est donc particulièrement important que les médecins aient connaissance des autres facteurs sous-jacents susceptibles d'affecter négativement la santé cardiovasculaire du patient. En termes de succès du traitement, les études ont démontré une relation significative entre le tabagisme et les résultats du traitement des patients atteints de TB et de TB-MR. Une étude a montré que les fumeurs actuels avaient 70 % de plus de risques d'avoir un résultat défavorable du traitement antituberculeux que les patients tuberculeux qui n'avaient jamais fumé. Il a été spécialement démontré que les patients atteints de TB-MR étaient trois fois plus susceptibles d'avoir un résultat défavorable que les patients traités pour d'autres formes de TB. En définissant le tabagisme comme le fait de fumer une cigarette ou plus par jour, les médecins sont plus susceptibles d'être conscients de la majorité des patients qui fument dans une certaine mesure - quotidiennement ou par intermittence - afin de documenter des antécédents médicaux précis qui peuvent éclairer une surveillance clinique appropriée tout au long du traitement de la TB-MR.

3.2 EI capturés dans l'étude d'observation endTB

La collecte et l'analyse des données relatives aux événements indésirables (EI) constituent une activité importante de l'étude d'observation endTB. Lors de la discussion initiale sur les types d'EI à capturer, les investigateurs ont reconnu deux points. Premièrement, l'étude d'observation endTB n'est pas un essai clinique. Le traitement est administré dans les conditions du programme et, alors que des ressources supplémentaires étaient fournies pour les activités de recherche, le calendrier de surveillance des événements indésirables ne pouvait pas atteindre l'intensité de l'essai *endTB Clinical Trial*. Deuxièmement, l'étude d'observation endTB ne devrait pas uniquement porter sur les EI potentiels causés par la bédaquiline et le delamanide. L'étude d'observation endTB devrait plutôt prendre en compte tous les EI ayant un impact sur le patient, quel que soit le médicament en cause.

L'étude d'observation endTB recense quatre grandes catégories d'EI. Les **événements indésirables graves (EIG)** sont définis de manière traditionnelle comme tout événement médical indésirable, quel que soit son niveau de gravité : entraînant la mort, nécessitant une hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation, entraînant une invalidité ou une incapacité persistante ou significative, mettant la vie en danger, étant une anomalie congénitale ou un défaut de naissance, étant par ailleurs médicalement significatif. Les EIG doivent être recensés dans le cadre de la gestion programmatique de routine conformément au *Cadre de surveillance et de gestion active de la sécurité de médicament antituberculeux de l'OMS*.⁶⁹

Les **effets indésirables d'intérêt** sont définis comme tous les effets indésirables, indépendamment de leur intensité, de leur gravité ou de leur lien de causalité avec le traitement de la TB-MR, se rapportant aux affections médicales suivantes : neuropathie périphérique, myélosuppression (anémie, thrombocytopénie, neutropénie), allongement de l'intervalle QTcF, trouble du nerf optique, hépatite, hypothyroïdie. Ces neuf EI d'intérêt ont été choisis parce qu'ils étaient connus comme étant liés aux médicaments nouveaux ou reformulés, aux EI communs liés à d'autres médicaments contre la TB-MR, ou souvent gérés sans arrêt du médicament et donc pas pris en compte dans la catégorie suivante.

Les **EI conduisant à l'arrêt du traitement ou à une modification de la posologie** du médicament, sont tous les effets indésirables, indépendamment de la gravité ou du lien de

causalité avec le traitement contre la TB-MR, conduisant à l'arrêt du traitement de la TB-MR. Cela inclut l'interruption permanente et temporaire du traitement ou les modifications de posologie de médicaments ou de schémas thérapeutiques, selon la décision du clinicien de l'étude endTB. Cette catégorie a été incluse car tout EI nécessitant l'arrêt du médicament incriminé était probablement cliniquement significatif. Par contre, les EI fréquents tels que nausées ou maux de tête qui ne nécessitaient pas l'arrêt du médicament en cause étaient peu susceptibles d'être cliniquement significatifs. Cependant, certains EI, tels que l'hypothyroïdie ou l'hypokaliémie, sont systématiquement traités par une thérapie de remplacement sans interruption du médicament incriminé. Ceux-ci ont été inclus dans la catégorie précédente.

Les **EI jugés par ailleurs comme cliniquement significatifs** comprenaient tout effet indésirable, indépendamment de la gravité ou du lien de causalité avec le traitement de la TB-MR, ne faisant pas partie de l'une des catégories susmentionnées, mais considérés comme cliniquement significatifs par le clinicien traitant.

Références

- ¹ Jacobson KR, Theron D, Kendall EA, Franke MF, Barnard M, van Helden PD, et al. Implementation of genotype MTBDRplus reduces time to multidrug-resistant tuberculosis therapy initiation in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(4): 503-8.
- ² Bai Y, Wang Y, Shao C, Hao Y, Jin Y. GenoType MTBDRplus assay for rapid detection of multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: A meta-analysis. *PloS One*. 2016; 11(3): e0150321.
- ³ Theron G, Peter J, Richardson M, Barnard M, Donegan S, Warren R, et al. The diagnostic accuracy of the MTBDRplus and MTBDRsl assays for drug-resistant TB detection when performed on sputum and culture isolates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 29; (10):CD010705.
- ⁴ Tomasichchio M, Theron G, Pietersen E, Streicher E, Stanley-Josephs D, van Helden P, et al. The diagnostic accuracy of the MTBDRplus and MTBDRsl assays for drug-resistant TB detection when performed on sputum and culture isolates. *Sci Rep*. 2016; 6: 17850.
- ⁵ Quinn DK, Stern TA. Linezolid and serotonin syndrome. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009; 11(6): 353-6.
- ⁶ Dooley KE, Obuku EA, Durakovic N, Belitsky V, Mitnick C, Nuermberger EL. World Health Organization group 5 Drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: Unclear efficacy or untapped potential? *J Infect Dis*. 2013; 207(9): 1352-8.
- ⁷ Koh WJ, Kang YR, Jeon K, Kwon OJ, Lyu J, Kim WS, et al. Daily 300 mg dose of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: updated analysis of 51 patients. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67(6): 1503-7.
- ⁸ Zhang X, Falagas ME, Vardakas KZ, Wang R, Qin R, Wang J, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *J Thorac Dis*. 2015; 7(4): 603-15.
- ⁹ Agyeman AA, Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2016; 15(1): 41.
- ¹⁰ Schechter GF, Scott C, True L, Raftery A, Flood J, Mase S. Linezolid in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(1): 49-55.

- ¹¹ Xu H-B, Jiang RH, Li L, Xiao HP. Linezolid in the treatment of MDR-TB: a retrospective clinical study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012; 16(3): 358-63.
- ¹³ Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T, et al. Linezolid for Treatment of Chronic Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012; 367(16): 1508-18.
- ¹⁴ Snider DE, Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle*. 1980; 61(4): 191-6.
- ¹⁵ Spellberg B, Yoo T, Bayer AS. Reversal of linezolid-associated cytopenias, but not peripheral neuropathy, by administration of vitamin B6. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 54(4): 832-5.
- ¹⁶ Deng J, Su LX, Liang ZX, Liang LL, Yan P, Jia YH, et al. Effects of vitamin B6 therapy for sepsis patients with linezolid-associated cytopenias: a retrospective study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2013; 74: 26-32.
- ¹⁷ Youssef S, Hachem R, Chemaly RF, Adachi J, Ying J, Rolston K. The role of vitamin B6 in the prevention of haematological toxic effects of linezolid in patients with cancer. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61(2): 421-4.
- ¹⁸ Moraza L, Leache L, Aquerreta I, Ortega A. Linezolid-induced haematological toxicity. [Farm Hosp](#). 2015; 39(6): 320-6.
- ¹⁹ Plachouras D, Giannitsioti E, Athanassia S, Kontopidou F, Papadopoulos A, Kanellakopoulou K. No effect of pyridoxine on the incidence of myelosuppression during prolonged linezolid treatment. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(9): e89-91.
- ²⁰ Soriano A, Ortega M, García S, Peñarroja G, Bové A, Marcos M, et al. Comparative study of the effects of pyridoxine, rifampin, and renal function on hematological adverse events induced by linezolid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51(7): 2559–2563.
- ²¹ Ghavanini AA, Kimpinski K. Revisiting the evidence for neuropathy caused by pyridoxine deficiency and excess. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2014; 16(1): 25-31.
- ²² Jaganath D, Lamichhane G, Shah M. Carbapenems against *Mycobacterium tuberculosis*: a review of the evidence. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016; 20(11): 1436-1447.
- ²³ Payen MC, Muylle I, Vandenberg O, Mathys V, Delforge M, Van den Wijngaert S, et al. Meropenem-clavulanate for drug-resistant tuberculosis: a follow-up of relapse-free cases. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018; 22(1): 34-39.
- ²⁴ Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Tiberi S, Esposito S, Dore S, et al. Carbapenems to treat multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: A systematic review. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(3): 373.
- ²⁵ Furin J, Lessem E, Cox V. Recommending prolonged bedaquiline use for the treatment of highly resistant strains of tuberculosis. *Eur Respir J*. 2017; 50(5).
- ²⁶ Sinha A, Tassew Y, Khusainova Z, Khaidarkhanova Z, Vasilyeva I, Herboczek K, et al. [Effectiveness of TB treatment regimens containing bedaquiline with repurposed drugs for drug-resistant tuberculosis in the Chechen Republic, Russian Federation. Abstract OA-3036](#). [Online]. 2016 [Cited 2017 May 16].
- ²⁷ Guglielmetti L, Jaspard M, Le Dû D, Lachâtre M, Marigot-Outtandy D, Bernard C, et al. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2017; 49(3).
- ²⁸ World Health Organization and Foundation for Innovative New Diagnostics. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis (WHO/CDS/TB/2018.5). Geneva: World Health Organization; 2018.

- ²⁹ Maitre T, Petitjean G, Chauffour A, Bernard C, El Helali N, Jarlier V, et al. Are moxifloxacin and levofloxacin equally effective to treat XDR tuberculosis? *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72(8): 2326-2333.
- ³⁰ Yew WW, Chang KC. Management of adverse reactions to high-dose moxifloxacin used in multidrug-resistant tuberculosis treatment programmes. *Respirology.* 2018. doi: 10.1111/resp.13452.
- ³¹ Harries AD, Kumar AM, Satyanarayana S, Lin Y, Zachariah R, Lönnroth K, et al. Addressing diabetes mellitus as part of the strategy for ending TB. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2016; 110(3): 173-9.
- ³² International Union Against Tuberculosis and Lung Disease and World Health Organization, Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes (WHO/HTM/TB/2011.15). Geneva: World Health Organization, 2011.
- ³³ Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med.* 2011; 9: 81.
- ³⁴ Mayo Clinic Laboratories. [Hemoglobin A1c, Blood](#). 2016.
- ³⁵ Richards DC, Mikiashvili T, Parris JJ, Kourbatova EV, Wilson JC, Shubladze N, et al. High prevalence of hepatitis C virus but not HIV co-infection among patients with tuberculosis in Georgia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10(4): 396-401.
- ³⁶ Sirinak C, Kittikraisak W, Pinjeesekikul D, Charusuntonsri P, Luanloed P, Srisuwanvilai LO, et al. Viral hepatitis and HIV-associated tuberculosis: Risk factors and TB treatment outcomes in Thailand. *BMC Public Health.* 2008; 8: 245.
- ³⁷ Chang TE, Huang YS, Chang CH, Perng CL, Huang YH, Hou MC. The susceptibility of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and chronic hepatitis C infection: A systematic review and meta-analysis. *J Chin Med Assoc.* 2018; 81(2): 111-118.
- ³⁸ Kwon YS, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ. Hepatitis C virus infection and hepatotoxicity during anti-tuberculosis chemotherapy. *Chest.* 2007; 131(3): 803-808.
- ³⁹ Kim WS, Lee SS, Lee CM, Kim HJ, Ha CY, Kim HJ, et al. Hepatitis C and not Hepatitis B virus is a risk factor for anti-tuberculosis drug induced liver injury. *BMC Infect Dis.* 2016; 16: 50.
- ⁴⁰ Deitchler M, Ballard T, Swindale A, Coates J. Introducing a Simple Measure of Household Hunger for Cross-Cultural Use. Washington, D.C.: Food and Nutrition Technical Assistance II Project, AED, 2011.
- ⁴¹ Ballard T, Coates J, Swindale A, Deitchler M. Household Hunger Scale: Indicator Definition and Measurement Guide. Washington, DC: Food and Nutrition Technical Assistance II Project, FHI 360. 2011.
- ⁴² Claros JM, de Pee S, Bloem MW. Adherence to HIV and TB care and treatment, the role of food security and nutrition. *AIDS Behav.* 2014; 18(5): S459-64.
- ⁴³ Karyadi E, West CE, Schultink W, Nelwan RH, Gross R, Amin Z, Dolmans WM, et al. A double-blind, placebo-controlled study of vitamin A and zinc supplementation in persons with tuberculosis in Indonesia: effects on clinical response and nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75(4): 720-7.
- ⁴⁴ Shin S, Hyson A, Castañeda C, Sánchez E, Alcántara F, Mitnick C, et al. Peripheral neuropathy associated with treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003; 7(4): 347-53.
- ⁴⁵ Cherry CL, Wesselingh SL, Lal L, McArthur JC. Evaluation of a clinical screening tool for HIV-associated sensory neuropathies. *Neurology.* 2005, 65 (11): 1778-1781
- ⁴⁶ Simpson DM, Kitch D, Evans SR, McArthur JC, Asmuth DM, Cohen B, et al. HIV neuropathy natural history cohort study: assessment measures and risk factors. *Neurology.* 2006; 66(11):

1679-87.

⁴⁷ Luma HN, Tchaleu BC, Doualla MS, Temfack E, Sopouassi VN, Mapoure YN, et al. HIV-associated sensory neuropathy in HIV-1 infected patients at the Douala General Hospital in Cameroon: a cross-sectional study. *AIDS Res Ther.* 2012; 9(1): 35.

⁴⁸ Tumusiime DK, Venter F, Musenge E, Stewart A. Prevalence of peripheral neuropathy and its associated demographic and health status characteristics, among people on antiretroviral therapy in Rwanda. *BMC Public Health.* 2014; 14: 1306.

⁴⁹ Lee E, Burger S, Melton C, Mullen M, Warren F, Press R. Linezolid-associated toxic optic neuropathy: a report of 2 cases. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(10): 1389-91.

⁵⁰ Fortún J, Martín-Dávila P, Navas E, Pérez-Elías MJ, Cobo J, Tato M, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56(1): 180-5.

⁵¹ McKinley SH, Foroozan R. Optic neuropathy associated with linezolid treatment. *J Neuroophthalmol.* 2005; 25(1): 18-21.

⁵² Sotgiu, G, Centis, R, D'Ambrosio, L, Alffenaar JW, Anger HA, Caminero JA, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2012;40(6): 1430-42.

⁵³ Rucker JC, Hamilton S, Bardenstein D, Isada CM, Lee MS. Linezolid-associated toxic optic neuropathy. *Neurology.* 2006; 66(4): 595-8.

⁵⁴ Beck RW, Cleary PA. Optic neuritis treatment trial. One-year follow-up results. *Arch Ophthalmol.* 1993; 111(6): 773-5.

⁵⁵ Wikipedia. Golovin-Sivtsev Table. 2018. Available from https://en.wikipedia.org/wiki/Golovin%E2%80%93Sivtsev_table.

⁵⁶ Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, Simone PM, Goble M, Huitt GA, et al. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(11): 1538-44.

⁵⁷ Arnold A, Cooke GS, Kon OM, Dedicoat M, Lipman M, Loyse A, et al. Adverse Effects and Choice between the Injectable Agents Amikacin and Capreomycin in Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Sep; 61(9).

⁵⁸ Modongo C, Sobota RS, Kesenogile B, Ncube R, Sirugo G, Williams SM, et al. Successful MDR-TB treatment regimens including amikacin are associated with high rates of hearing loss. *BMC Infect Dis.* 2014; 14: 542.

⁵⁹ Mahomed-Asmail F, Swanepoel de W, Eikelboom RH, Myburgh HC, Hall J 3rd. Clinical validity of hearScreen™ smartphone hearing screening for school children. *Ear Hear.* 2016; 37(1): e11-7.

⁶⁰ World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2014.11). Geneva: World Health Organization; 2014.

⁶¹ Vandenberg B, Vandael E, Robyns T, Vandenberghe J, Garweg C, Foulon V, et al. Which QT Correction Formulae to Use for QT Monitoring? *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(6): e003264.

⁵² Holtz TH, Sternberg M, Kammerer S, Laserson KF, Riekstina V, Zarovska E, et al. Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: predictors and relationship to treatment outcome. *Ann Intern Med.* 2006; 144(9): 650-9.

⁶³ Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med.* 2012; 9(8): e1001300.

⁶⁴ Ralph AP, Ardian M, Wiguna A, Maguire GP, Becker NG, Drogumuller G, et al. A simple,

valid, numerical score for grading chest x-ray severity in adult smear-positive pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 2010; 65(10): 863-9.

⁶⁵ Heo EY, Chun EJ, Lee CH, Kim YW, Han SK, Shim YS, et al. Radiographic improvement and its predictors in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2009; 13(6): e371-6.

⁶⁶ Schane, RE, Ling, PM, Glantz, SA. Health effects of light and intermittent smoking: a review. *Circulation*. 2010; 121(13): 1518-22.

⁶⁷ Bjartveit K, Tverdal A. Health consequences of smoking 1–4 cigarettes per day. *Tob Control*. 2005; 14(5): 315-20.

⁶⁸ Gegia M, Magee MJ, Kempker RR, Kalandadze I, Chakhaia T, Goulb JE, et al. Tobacco smoking and tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study in Georgia. *Bulletin of the World Health Organization*. 2015; 93: 390-99.

⁶⁹ World Health Organization. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): Framework for implementation ([WHO/HTM/TB/2015.28](#)). Geneva: World Health Organization. [2015](#).