



Difficultés de traiter une tuberculose quand la voie orale n'est pas disponible

Youssef BENNIS (Amiens),
Yucef DOUADI (Saint-Quentin)
17/11/23

Cibles des principaux anti-BK

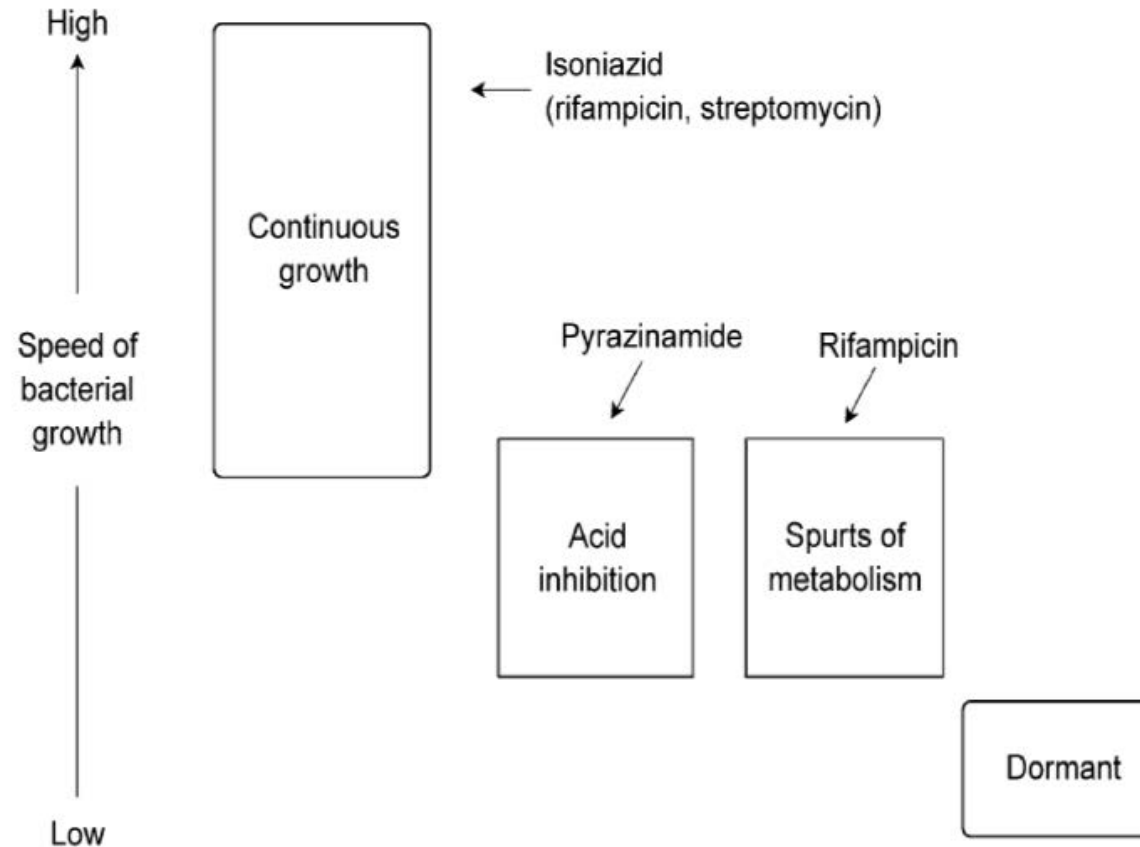
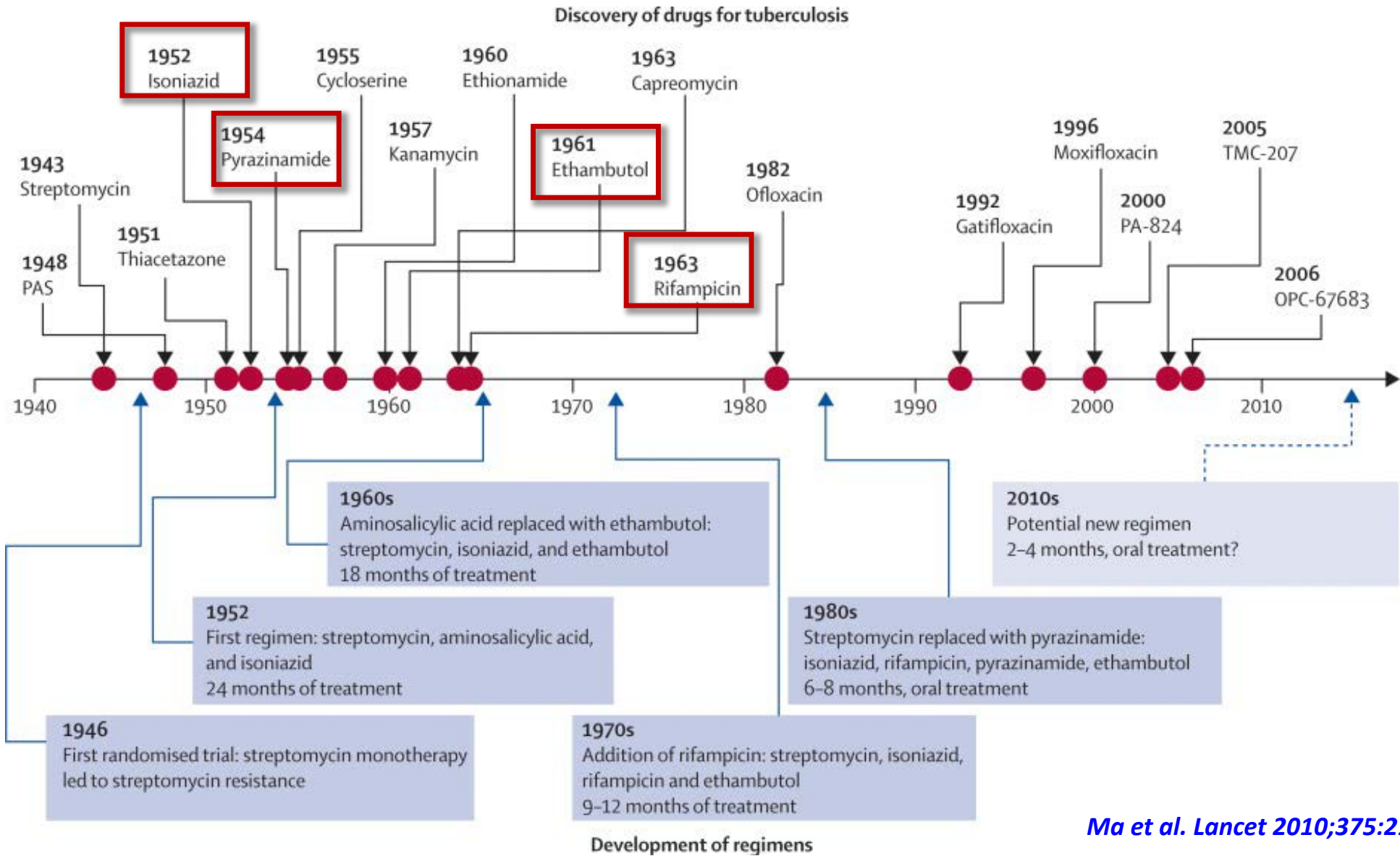


Figure 3.1 Hypothesis: Specific populations of the bacterial population in certain lesions are killed by different drugs. (Adapted from Mitchison, Treatment of tuberculosis, page 93.)

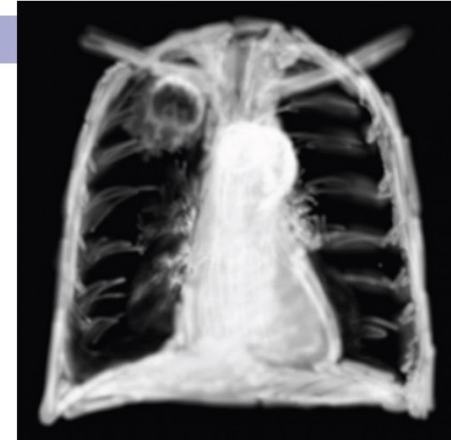
RAPPELS



Ma et al. Lancet 2010;375:2100

Généralités

- **Traitement de la TB multi-sensible**
 - **6 mois d'antibiotiques**
 - **Quadri, puis bithérapie**
 - Pas de nouveauté depuis 50 ans...
 - **> 95% de guérison !**



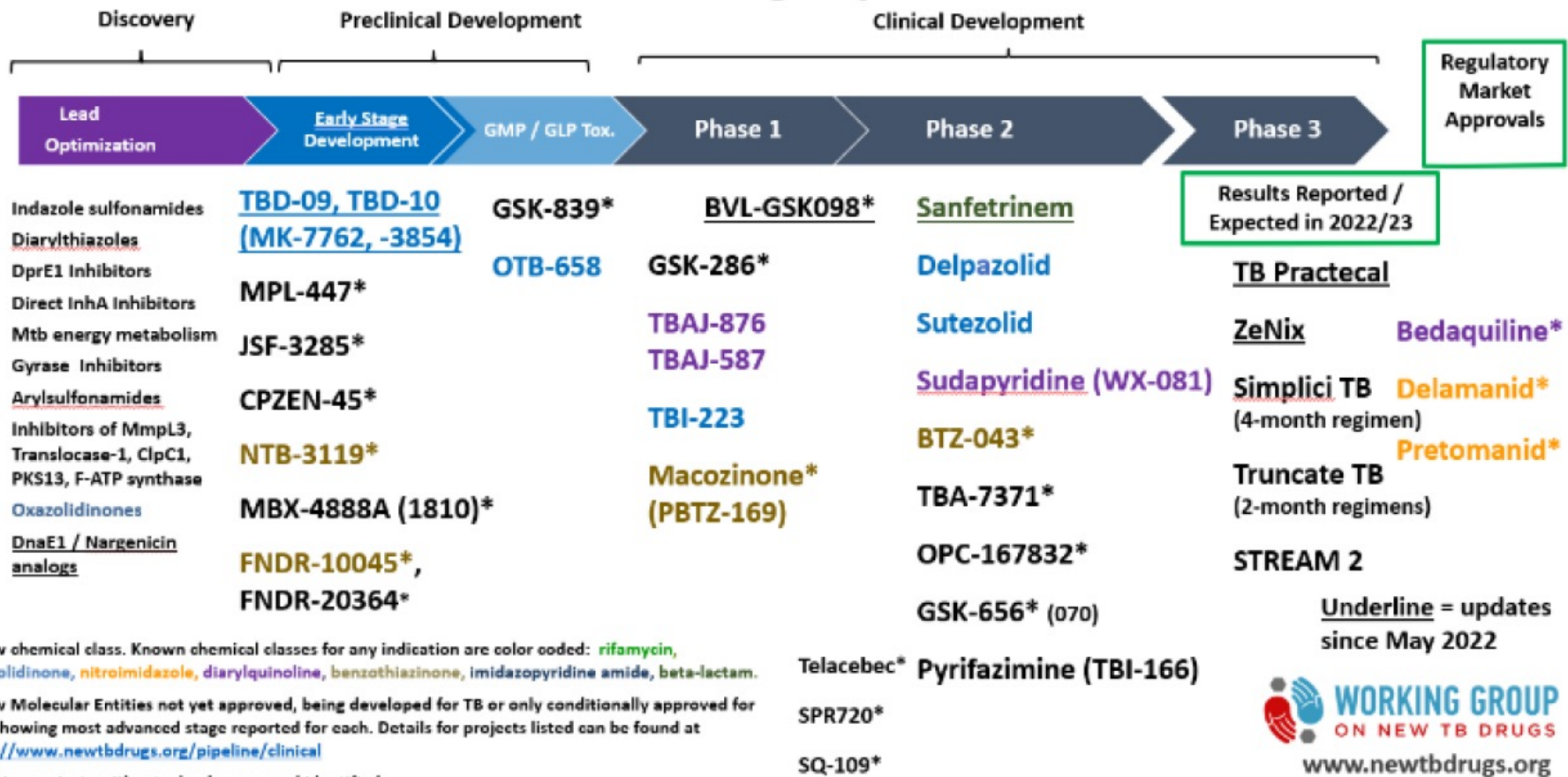
Antibiotiques	Activité sur les bacilles			Proportion de mutants résistants au sein d'une population sensible	Apport dans le traitement
	À multiplication active (caverne) ~10 ⁸ bacilles	À multiplication lente			
		À pH acide (macrophage) ~10 ⁵ bacilles	À pH neutre (foyers caséeux) ~10 ⁵ bacilles		
Isoniazide (INH)	++	+	0	10 ⁻⁶	Antibiotique le plus rapidement bactéricide
Rifampicine (RMP)	++	+	+	10 ⁻⁷	18 mois -> 9 mois
Pyrazinamide (PZA)	0	++	0	> 10 ⁻⁵	9 mois -> 6 mois
Éthambutol (EMB)	±	±	0	10 ⁻⁶	Empêche sélection de RMP-R si résistance primaire à INH

+, ++ : activité bactéricide ; ± : activité bactériostatique ; 0 : pas d'activité.

RAPPELS

Reconnaître le texte

2022 Global New TB Drug Pipeline¹ Updated 11/3/2022



*New chemical class. Known chemical classes for any indication are color coded: rifamycin, oxazolidinone, nitroimidazole, diarylquinoline, benzothiazinone, imidazopyridine amide, beta-lactam.

¹New Molecular Entities not yet approved, being developed for TB or only conditionally approved for TB. Showing most advanced stage reported for each. Details for projects listed can be found at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical>

Ongoing projects without a lead compound identified:
<http://www.newtbdrugs.org/pipeline/discovery>

WORKING GROUP
ON NEW TB DRUGS
www.newtbdrugs.org

Updated: November 2022

Traitement anti-BK 'amputés'

Si RMP inutilisable (tolerance ou résistance)

⇒ 18 mois !

2 mois INH/EMB/PZA +/- MOX + 16 mois INH/EMB +/- MOX

Alternative = schéma 'classique', avec rifabutine au lieu de RMP

Si INH inutilisable (résistance = 5%, ou tolérance)

⇒ 6 mois (Moxifloxacine remplace l'INH)

Si PZA inutilisable

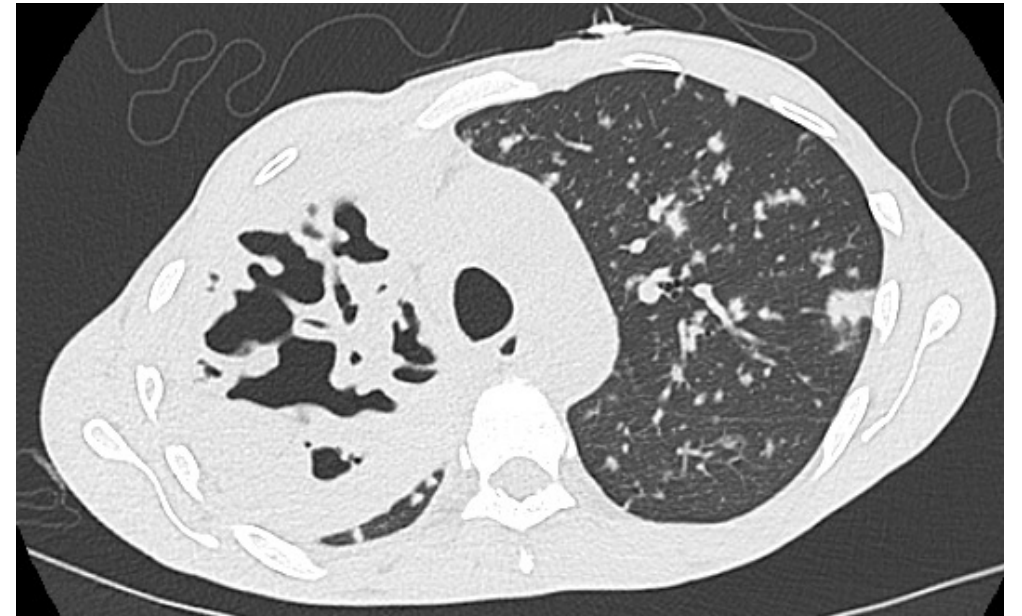
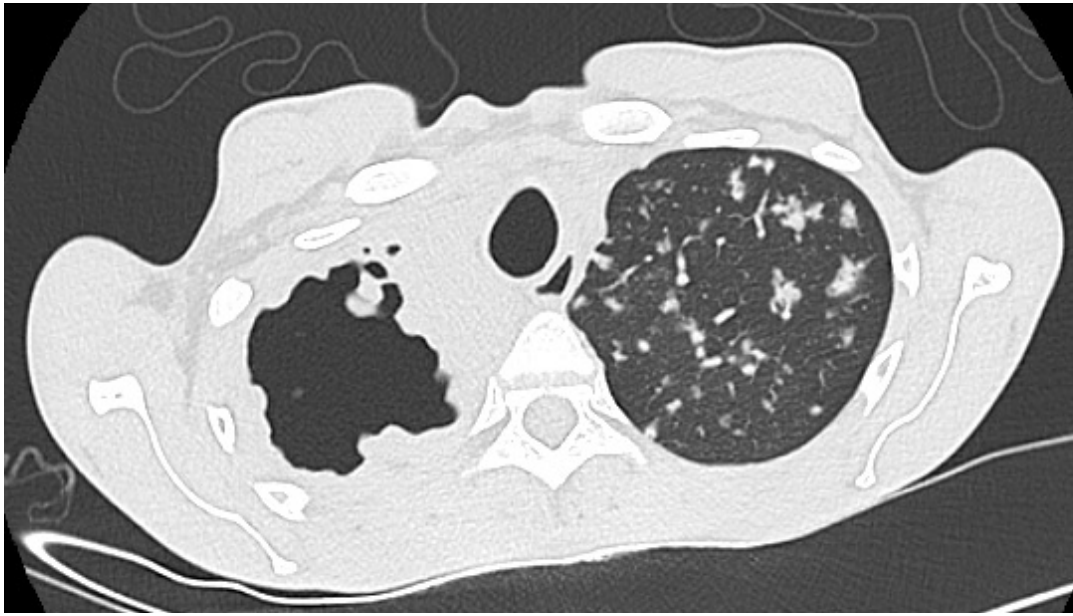
⇒ 9 mois = 2 mois INH/RMP/EMB +/- MOX + 7 mois INH/RMP +/- MOX

Si EMB inutilisable

⇒ on s'en fout si TB multi-S !

Cas Clinique n°1 : M. A 27 ans

- Arrivé en France il y a 4 ans, originaire du Soudan, a transité par l’Egypte et la Lybie pendant 1 an et demi
- Pas d’ATCD, pas d’intoxication éthylique ou tabagique
- Consulte aux urgences, fin mai 2020, pour une altération de l’état général lente mais d’aggravation récente
- TDM
- ECBC : très nombreux BAAR à l’examen direct
- Quadrithérapie introduite le 01/06/2020



Caverne de 12 x 14cm
avec des parois
irrégulières.
Lésion lytique de TH8



A trois jours du début le patient vomit ses médicaments dès le premier 1/4h et ce malgré les traitements anti nauséux

De façon générale, quelle est l'incidence des nausées/vomissements au cours d'un traitement par antituberculeux de 1^{ère} ligne?

- A : Rare (entre 0,01 et 0,1%)
- B : Peu fréquente (entre 0,1 et 1%)
- C : Fréquente (entre 1 et 10%)
- D : Très fréquente (>10%)

A trois jours du début le patient vomit ses médicaments dès le premier 1/4h et ce malgré les traitements anti nauséux

De façon générale, quelle est l'incidence des nausées/vomissements au cours d'un traitement par antituberculeux de 1^{ère} ligne?

A : Rare (entre 0,01 et 0,1%)

B : Peu fréquente (entre 0,1 et 1%)

C : Fréquente (entre 1 et 10%)

D : Très fréquente (>10%)

Cohorte chinoise de 4304 patients suivis prospectivement pendant 6-9 mois

Table 2. Incidence, onset time and seriousness of adverse drug reactions due to directly observed treatment strategy therapy in 4304 Chinese tuberculosis patients.

Type	Number of patients (Incidence, %)	Standardized incidence [#] , %	Onset time [†] , days, median(IQR)	Seriousness, number of patients (%)	
				Non-serious	Serious [§]
Liver dysfunction	273(6.34)	6.21	53(28–60) ^{\$}	249(91.21)	24(8.79)
Gastrointestinal disorders	161(3.74)	4.03	16(6–51)	148(91.93)	13(8.07)
Arthralgia	108(2.51)	2.57	54(28–59)	106(98.15)	2(1.85)
Allergic reactions	101(2.35)	2.47	20(6–46)	91(90.10)	10(9.90)
Nervous system disorders [‡]	88(2.04)	2.15	17(6–54)	83(94.32)	5(5.68)
Hematologic system disorders	30(0.70)	0.75	55(31–84) ^{\$}	26(86.67)	4(13.33)
Renal impairment	3(0.07)	0.09	30(29–36) ^{\$}	2(66.67)	1(33.37)
Others [€]	2(0.05)	0.06	missing	2(100.00)	0(0.00)
Total	766(17.33)*	–	35(14–59)	707(92.30)	59(7.70)

Lv X et al. PLoS One. 2013

Remarque: parfois >10% voire >20% dans certaines séries rétrospectives

A trois jours du début le patient vomit ses médicaments dès le premier 1/4h et ce malgré les traitements anti nauséux

Parmi les antituberculeux de 1ère ligne, lequel est le plus susceptible d'induire de façon directe des nausées et vomissements?

A : ISONIAZIDE

B : RIFAMPICINE

C : PIRAZINAMIDE

D : ETHAMBUTHOL

EVOLUTION

A trois jours du début le patient vomit ses médicaments dès le premier 1/4h et ce malgré les traitements anti nauséux

Parmi les antituberculeux de 1ère ligne, lequel est le plus susceptible d'induire de façon directe des nausées et vomissements?

A : ISONIAZIDE

B : RIFAMPICINE

C : PIRAZINAMIDE

D : ETHAMBUTHOL

Gastrointestinal Adverse Effects Nausea/vomiting

Causative Agents

Ranked by frequency:

+
uncommon

++

+++
common

++++

++++
very common

+++++ **clofazimine, ethionamide, para-aminosalicylic acid (PAS)**

++++ **rifampin**

+++ rifabutin, isoniazid (twice and thrice weekly dosing)

++ ethambutol, pyrazinamide, ofloxacin, levofloxacin

+ isoniazid (qD), rifapentine, cycloserine, aminoglycosides*, capreomycin*

A trois jours du début le patient vomit ses médicaments dès le premier 1/4h et ce malgré les traitements anti nauséux

Parmi les antituberculeux de 1ère ligne, lequel est le plus susceptible d'induire de façon indirecte des nausées et vomissements?

A : ISONIAZIDE

B : RIFAMPICINE

C : PIRAZINAMIDE

D : ETHAMBUTHOL

A trois jours du début le patient vomit ses médicaments dès le premier 1/4h et ce malgré les traitements anti nauséux

Parmi les antituberculeux de 1ère ligne, lequel est le plus susceptible d'induire de façon indirecte des nausées et vomissements?

A : ISONIAZIDE

B : RIFAMPICINE

C : PIRAZINAMIDE

D : ETHAMBUTHOL

Gastrointestinal Adverse Effects Hepatotoxicity (Hepatitis)

Clinical Presentation

- symptoms: **nausea, vomiting**, abdominal tenderness, discomfort near the ribs on the right upper abdomen, jaundice (yellowing of skin and whites of the eyes)
- signs: hepatic enlargement, increased LFTs

Causative Agents^{2,6}

INH + rifampin > INH alone >> pyrazinamide* alone > rifampin alone > ethionamide

Quel est le délai le plus fréquent d'apparition d'une hépatotoxicité symptomatique après mise en route du traitement standard anti-TB de 1^{ère} ligne?

- A : entre 2 jours et 1 semaine après la mise en route du traitement
- B : entre 1 semaine et 2 semaines après la mise en route du traitement
- C : entre 2 semaines et 6 semaines après la mise en route du traitement
- D : après au moins 6 semaines de traitement

Quel est le délai le plus fréquent d'apparition d'une hépatotoxicité symptomatique après mise en route du traitement standard anti-TB de 1^{ère} ligne?

A : entre 2 jours et 1 semaine après la mise en route du traitement

B : entre 1 semaine et 2 semaines après la mise en route du traitement

C : entre 2 semaines et 6 semaines après la mise en route du traitement

D : après au moins 6 semaines de traitement

Parmi les propositions suivantes, quels sont les facteurs de risque d'une hépatotoxicité sous anti-TB de 1^{ère} ligne?

A : sujet âgé

B : co-infection VIH

C : sujet obèse

D : hypo-albuminémie

Parmi les propositions suivantes, quels sont les facteurs de risque d'une hépatotoxicité sous anti-TB de 1^{ère} ligne?

A : sujet âgé

B : co-infection VIH

C : sujet obèse

D : hypo-albuminémie

Table 1 Risk factors for the development of AE during treatment for TB.

Risk factor	Comments and references
Older age	Associated with hepatotoxicity ^{27,62,63} May be due to changes in body composition, reduced enzymatic activity and renal insufficiency ⁴³
Family/personal history of AE, atopy or allergy	Associated with cutaneous AE and hypersensitivity ⁶⁴
HIV	Data are mixed and systematic evidence is lacking, but trends for increased AE among people living with HIV, especially hepatotoxicity and hypersensitivity reactions have been described ^{1,65–67} Cotrimoxazole may play a role in toxicity ⁶⁸
Viral hepatitis	Associated with hypothyroidism in children prescribed ETH and PAS ⁶⁹
Substance use disorders	Associated with increased hepatotoxicity ^{70–72} Alcohol use was associated with higher risks of treatment interruption and unfavourable outcome ^{7,73} Smoking in combination with alcohol may further increase risk ^{74,75}
DM	Associated with four-fold or more increase in AE ⁷⁶ Increased risk of peripheral neuropathy/ocular neuropathy ^{13,77} In MDR-TB treatment, increased nephrotoxicity and hypothyroidism risk (older regimens) ^{73,78}
Renal impairment	Associated with ethambutol and CS ¹³ /terizidone, aminoglycoside and fluoroquinolone toxicity due to increased drug concentrations ^{73,79} .
Pregnancy, early post-partum	Increased risk of hepatotoxicity , neuropathy ⁸⁰
Low weight/BMI	Variable association of low weight with increased rates of AE, ⁸¹ especially hepatotoxicity ⁸²
Malnutrition, hypoalbuminemia, anaemia	Malnutrition associated with increased risk of hepatotoxicity ^{83–86} Interferes with drug clearance which can lead to accumulation of drugs in the body and AE Anaemia was an independent risk factor associated with AE ^{87,88} Hypoalbuminemia was an independent risk factor for TB drug-induced hepatotoxicity , ⁸⁹ including in children ⁹⁰
More advanced TB	Extrapulmonary TB in either people with TB or TB-HIV was an independent risk factor associated with AE ⁹¹
MDR-TB	Higher rates of AE have been reported compared to treatment of DS-TB but many based on older regimens ^{49, 60} Relatively higher incidence of AE leading to medication discontinuation associated with use of injectable agents, CPM, PAS and also linezolid (lower risk with FQ, BDQ, CFZ) ⁹²
Concomitant medications/ polypharmacy	Drug interactions and overlapping AEs may be important Common in individuals with co-infections or dual disease, e.g., TB-HIV or TB-DM ^{93–96} Pharmacokinetics and/or pharmacodynamic drug–drug interactions may result in overlapping adverse drug reactions or synergy in the occurrence of AE ^{97,98}

AE = adverse event(s); ETH = ethionamide; PAS = para-aminosalicylic acid; CS = cycloserine; DM = diabetes mellitus; MDR-TB = multidrug resistant TB; BMI = body mass index; DS-TB = drug-susceptible TB; CPM = capreomycin; BDQ = bedaquiline; CFZ = clofazimine.

Dans le cas présent, le contexte d'apparition des nausées/vomissements et le bilan hépatique normal excluent l'hypothèse hépatotoxique.

Un relai par voie parentérale est sollicité par les infirmières.

Quels sont les médicaments antituberculeux de 1ère ligne disponibles par voie IV?

A : ISONIAZIDE

B : RIFAMPICINE

C : PYRAZINAMIDE

D : ETHAMBUTHOL

Dans le cas présent, le contexte d'apparition des nausées/vomissements et le bilan hépatique normal excluent l'hypothèse hépatotoxique.

Un relai par voie parentérale est sollicité par les infirmières.

Quels sont les médicaments antituberculeux de 1ère ligne disponibles par voie IV?

A : ISONIAZIDE (RIMIFON ou NICOZID 500MG/5ML SOL INJ FL 5ML)

B : RIFAMPICINE (RIFADINE 600MG PDR ET SOL INJ)

C : PYRAZINAMIDE

D : ETHAMBUTHOL (MYAMBUTOL 1G/10ML SOL INJ AMP 10ML)

Dans le cas présent, le contexte d'apparition des nausées/vomissements et le bilan hépatique normal excluent l'hypothèse hépatotoxique.

Un relai par voie parentérale est sollicité par les infirmières.

Lorsqu'il s'agit de switcher de la voie orale vers la voie IV, comment est adaptée la dose des anti-TB de 1^{ère} ligne?

A : La dose IV d'isoniazide est la même que la dose orale

B : La dose IV de rifampicine est la même que la dose orale

C : La dose IV d'éthambutol est la même que la dose orale

Dans le cas présent, le contexte d'apparition des nausées/vomissements et le bilan hépatique normal excluent l'hypothèse hépatotoxique.

Un relai par voie parentérale est sollicité par les infirmières.

Lorsqu'il s'agit de switcher de la voie orale vers la voie IV, comment est adaptée la dose des anti-TB de 1^{ère} ligne?

A : La dose IV d'isoniazide est la même que la dose orale ($f_{\text{orale a jeun théorique}} = 90\%$)

B : La dose IV de rifampicine est la même que la dose orale ($f_{\text{orale a jeun théorique}} = 99\%$)

C : La dose IV d'éthambutol est la même que la dose orale ($f_{\text{orale a jeun théorique}} = 85\%$)

Dans le cas présent, le contexte d'apparition des nausées/vomissements et le bilan hépatique normal excluent l'hypothèse hépatotoxique.

Un relai par voie parentérale est sollicité par les infirmières.

Quels antituberculeux de 1ère ligne ont aussi une AMM par voie IM?

A : ISONIAZIDE

B : RIFAMPICINE

C : PIRAZINAMIDE

D : ETHAMBUTHOL

Dans le cas présent, le contexte d'apparition des nausées/vomissements et le bilan hépatique normal excluent l'hypothèse hépatotoxique.

Un relai par voie parentérale est sollicité par les infirmières.

Quels antituberculeux de 1ère ligne ont aussi une AMM par voie IM?

A : ISONIAZIDE

B : RIFAMPICINE

C : PIRAZINAMIDE

D : ETHAMBUTHOL

Cas clinique n°2 : Mr X 65 ans

- Mr X 65 ans est pris en charge pour tuberculose pulmonaire a BK multi sensible
- Le traitement comporte une quadri thérapie orale par INH, RFP, PRZ et ETH
- Cependant, à J15/M1/M2, il existe toujours des BAAR à l'examen direct
- Il n'y a pas de trouble digestif

Cas clinique n°2 : Mr X 65 ans

Quelles hypothèses peut-on émettre expliquant cette efficacité insuffisante?

A: Résistance

B: Mauvaise observance

C: Vomissements

D: Interaction

E: Polymorphisme pharmacogénétique

Cas clinique n°2 : Mr X 65 ans

Quelles hypothèses peut-on émettre expliquant cette efficacité insuffisante?

A: Résistance

B: Mauvaise observance

C: Vomissements (pas de trouble digestif dans le cas présent)

D: Interaction

E: Polymorphisme pharmacogénétique

Facteurs associés au sous-dosage

Enfants

Malnutrition

IMC élevé

Co-infection VIH

Diabète

Polymorphisme OAT1B1 (Rif)

Tabagisme

Interactions médicamenteuses

Interactions alimentaires

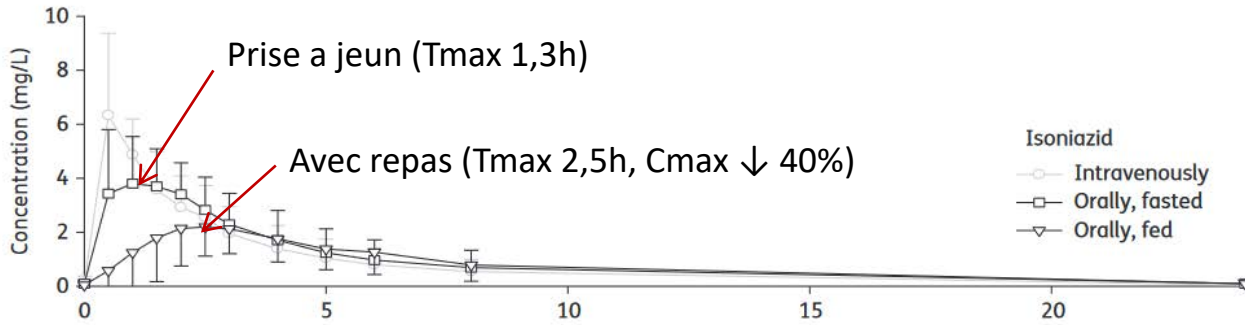
Mauvaise observance

Devaleenal DB et al. Expert Rev Clin Pharmacol. 2017

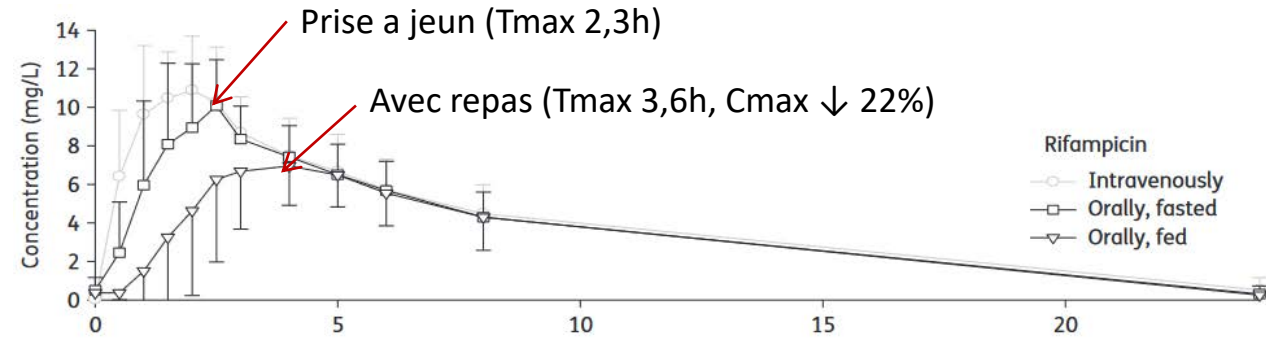
Lei Q et al. Medicine. 2019

Rappel sur l'effet de la prise concomitante d'un repas

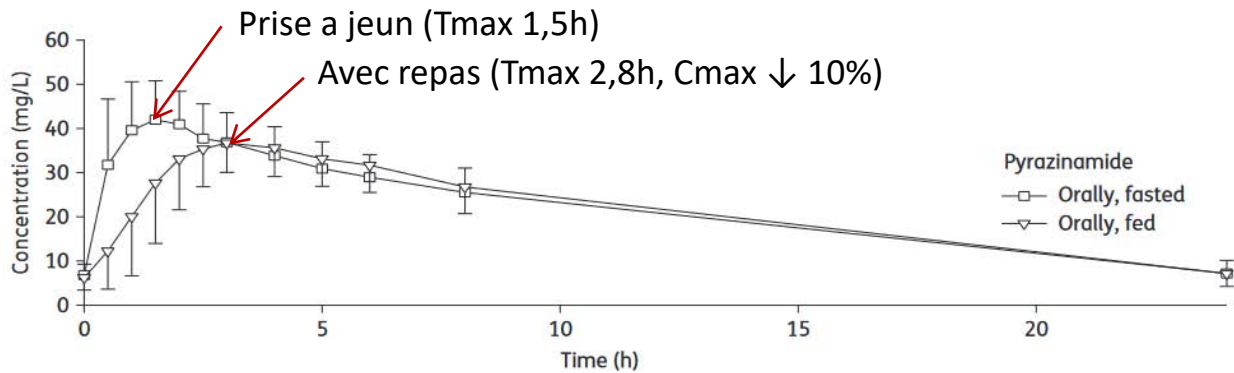
Isoniazide



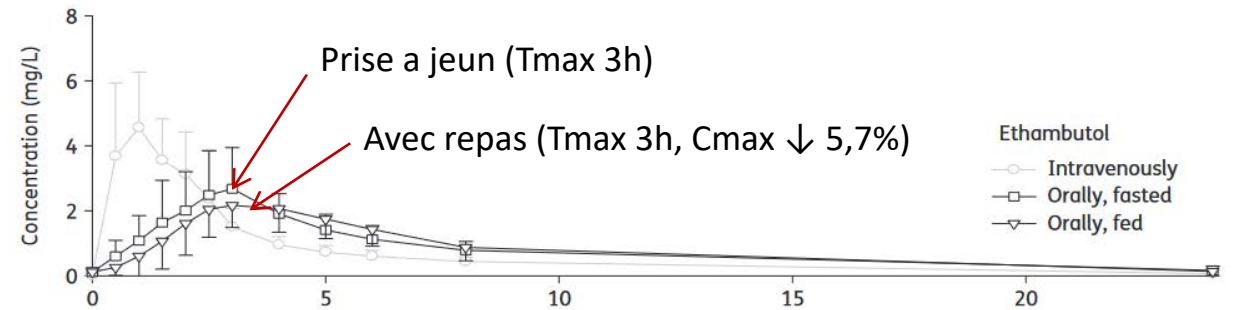
Rifampicine



Pyrazinamide



Ethambutol



Saktiawati AMI et al. JAC 2016

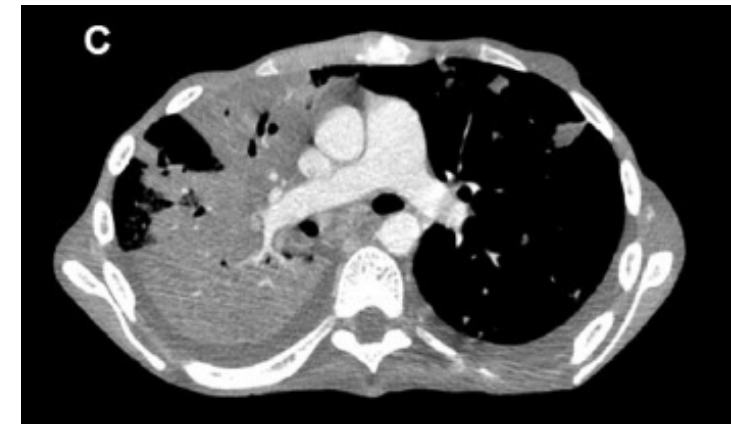
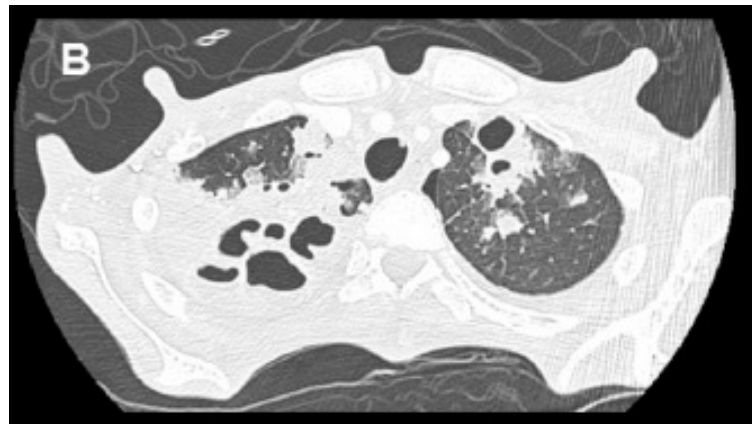
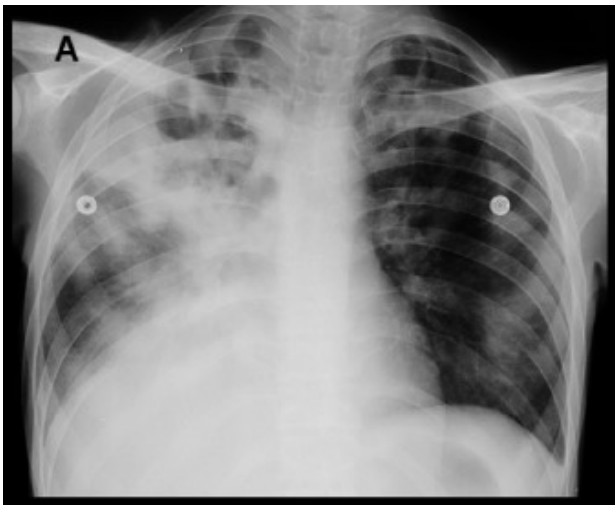
Evolution

Dans le cas présent, les dosages sériques à T2h d'isoniazide et de rifampicine reviennent normaux (isoniazide entre 3 et 6 $\mu\text{g/ml}$ et rifampicine entre 8 et 24 $\mu\text{g/ml}$).

Le traitement est poursuivi.

Evolution

3 semaines plus tard, le patient doit être hospitalisé en urgence. Il présente une dyspnée sévère avec toux productive, une fièvre. Il est amaigri. L'imagerie montre excavations bi-apicales, condensations alvéolaires extensives du champ pulmonaire droit avec épanchement pleural homolatéral



Evolution

Devant les signes d'insuffisance respiratoire aiguë, il est pris en charge en réanimation avec ventilation mécanique invasive et alimentation entérale continue.

L'administration des antituberculeux par la sonde nasogastrique est envisagée.

Evolution

D'après vous, quel antituberculeux sera probablement le plus impacté par ce mode d'administration ?

- A. Isoniazide
- B. Rifampicine
- C. Pyrazinamide
- D. Ethambutol

Evolution

D'après vous, quel antituberculeux sera probablement le plus impacté par ce mode d'administration ?

- A. Isoniazide
- B. Rifampicine**
- C. Pyrazinamide
- D. Ethambutol

Evolution

The pharmacokinetics of enteral antituberculosis drugs in patients requiring intensive care

C F N Koegelenberg,¹ MB ChB, MMed (Int), FCP (SA), MRCP (UK), Cert Pulm (SA), PhD; A Nortje,¹ MB ChB, FCP (SA), MMed (Int); U Lalla,¹ MB ChB, FCP (SA); A Enslin,¹ MB ChB, MMed (Int); E M Irusen,¹ MB ChB, FCP (SA), PhD; B Rosenkranz,² MD, PhD, FFPM; H I Seifart,² PhD; C T Bolliger¹ MD, PhD (deceased)

¹ Division of Pulmonology, Department of Medicine, Stellenbosch University and Tygerberg Academic Hospital, Tygerberg, Western Cape, South Africa

² Division of Pharmacology, Department of Medicine, Stellenbosch University and Tygerberg Academic Hospital, Tygerberg, Western Cape, South Africa

- 10 patients recevant la combinaison fixe avec les 4 molécules (spécialité non commercialisée en France)
- Comprimés écrasés et mélangés dans 20 mL d'eau
- Nombre de comprimés adapté au poids, administrés par sonde

S Afr Med J. 2013

Table 1. Therapeutic concentrations (C_{max} , $\mu\text{g/ml}$) achieved and acetylator type (N=10)

	Drug levels achieved			
	Rifampicin	Isoniazid	Pyrazinamide	Ethambutol
Therapeutic range	8 - 24	3 - 6 (A)	20 - 50	2 - 6
Patient				
1	1.2	2.4 (S)	29.4	2.1
2	7.3	3.9 (F)	40.4	3.9
3	6.1	4.4 (F)	51.0	5.0
4	2.8	6.2 (I)	69.2	6.0
5	9.6	9.0 (S)	118.3	1.5
6	11.7	8.7 (I)	75.4	9.0
7	14.1	9.7 (I)	65.2	3.0
8	5.6	3.5 (I)	36.8	1.3
9	9.6	8.8 (I)	48.0	2.0
10	3.5	1.4 (X)	30.2	1.0

A = acetylator type: S = slow; I = intermediate; F = fast; X = indeterminate.

Patients avec sous-dosage:

4/10

8/10

10/10

7/10

Evolution

Etude chez 20 patients de réa avec nutrition entérale

CP écrasés et mélangés avec 50 ml d'eau puis administrés dans la sonde

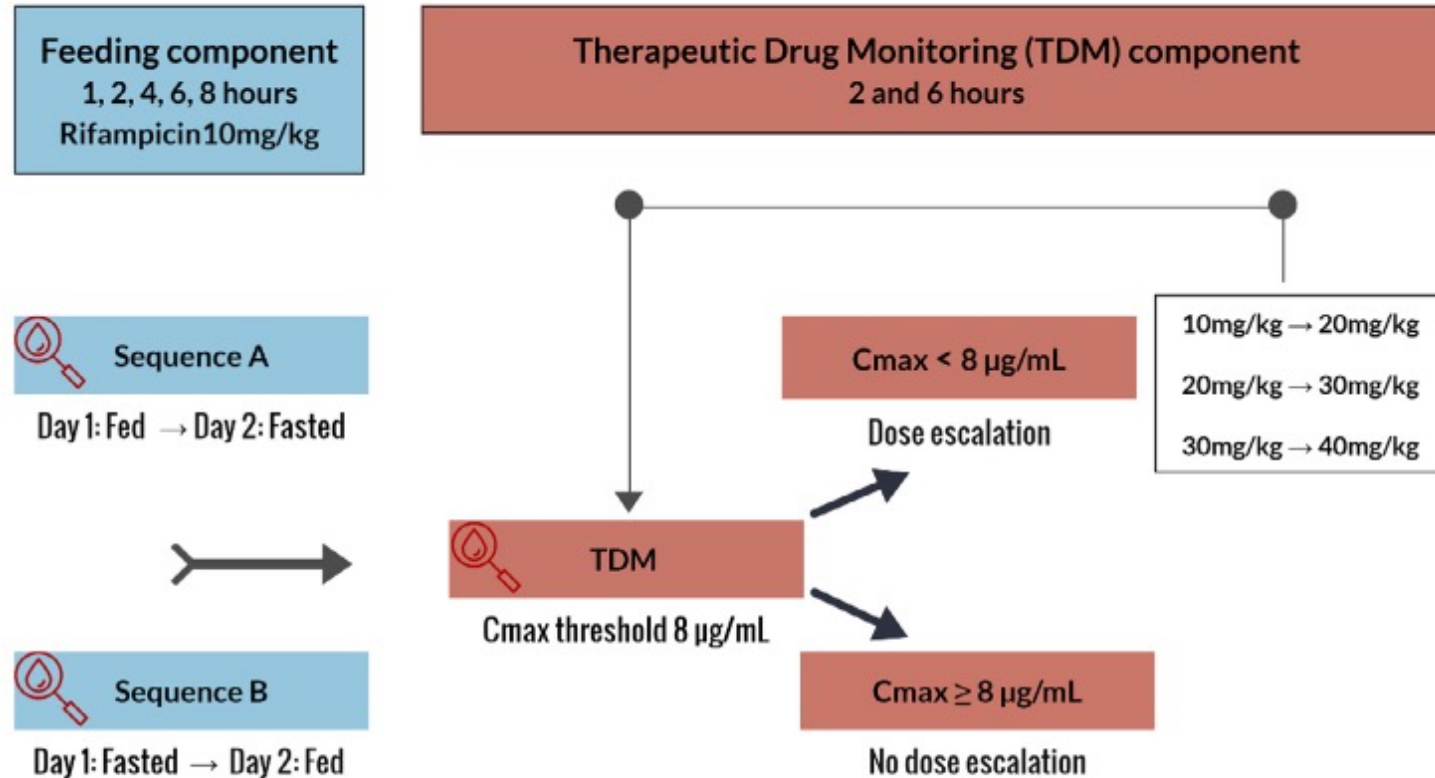
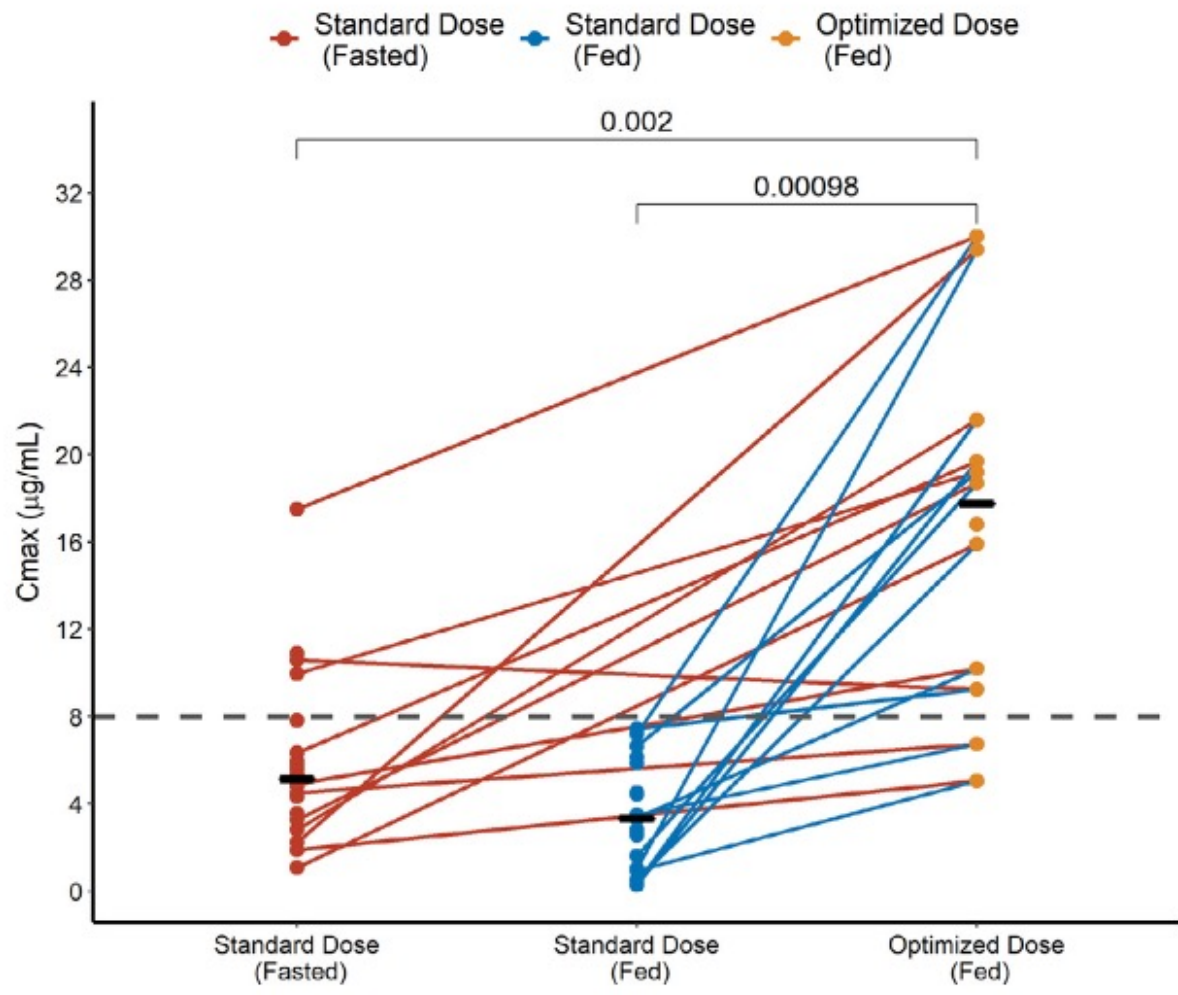


Figure 1. Overview of the study flow and procedures.
C_{max}: maximum concentration in µg/ml.

Fasted : Nutrition entérale suspendue 4h avant l'administration

Perumal R et al. Int J Infect Dis. 2023

Evolution



Evolution

Devant le risque d'interactions induites par la RFP avec d'autres médicaments administrés chez ce patient durant son séjour en réa, il est décidé de modifier le traitement :

Pyrazinamide PO (par sonde)

Isoniazide IV

Ethambutol IV

Amikacine IV

Moxifloxacine IV

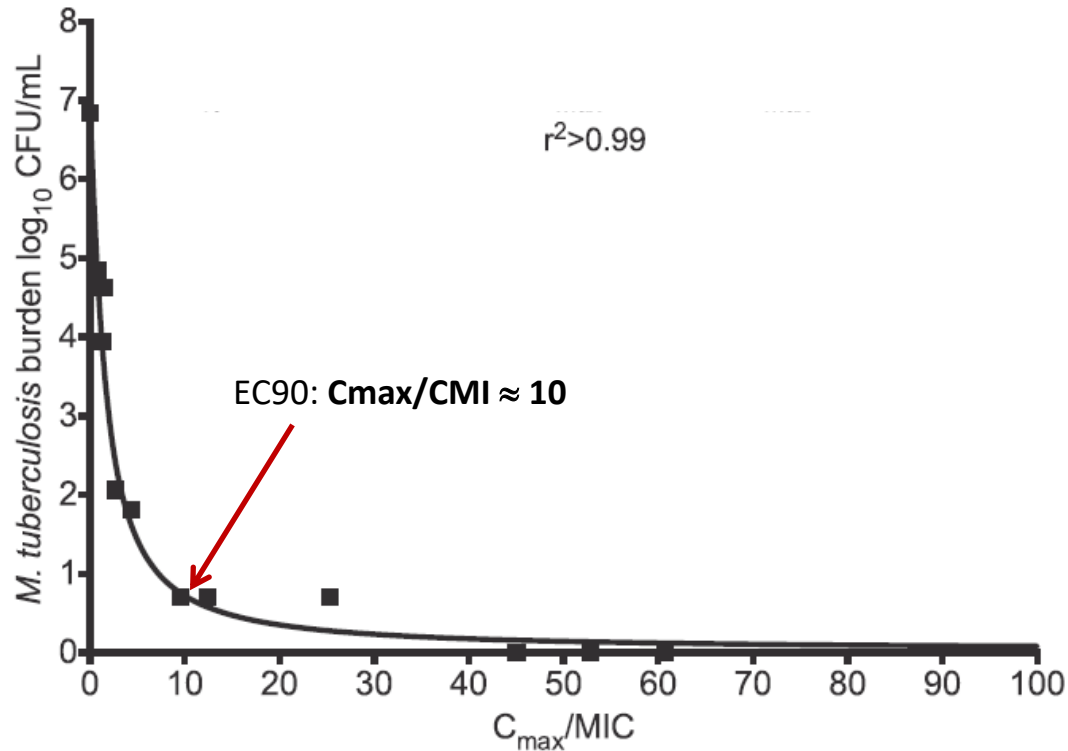
Evolution

Afin d'optimiser l'efficacité et la tolérance du traitement vous réalisez un suivi thérapeutique pharmacologique. Quelles valeurs de concentration sérique d'amikacine et de moxifloxaciné allez-vous cibler pour optimiser l'efficacité?

- A. Amikacinémie résiduelle (Cmin) entre 1 et 2 µg/ml
- B. Moxifloxacinémie résiduelle (Cmin) entre 1 et 3 µg/ml
- C. Amikacinémie au pic (Cmax) > 40 µg/ml
- D. Moxifloxacinémie au pic (Cmax) > 3 µg/ml

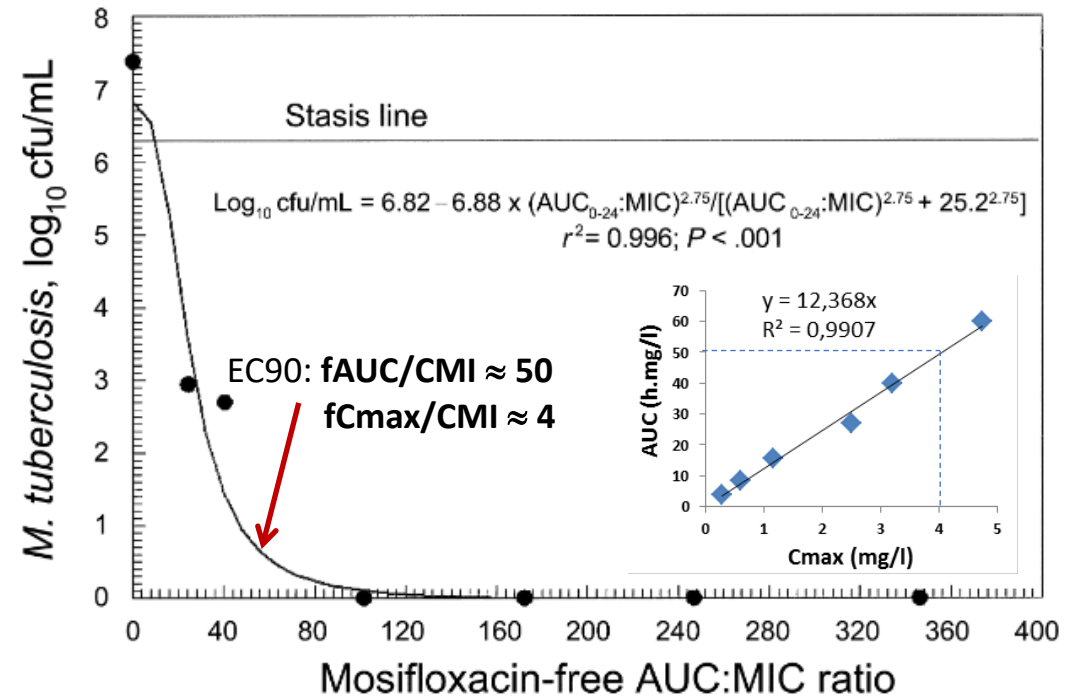
Relation PK/PD vis à vis de *M. tuberculosis*

Amikacine



Srivastava S et al. AAC 2016

Moxifloxacin



Srivastava S et al. AAC 2016

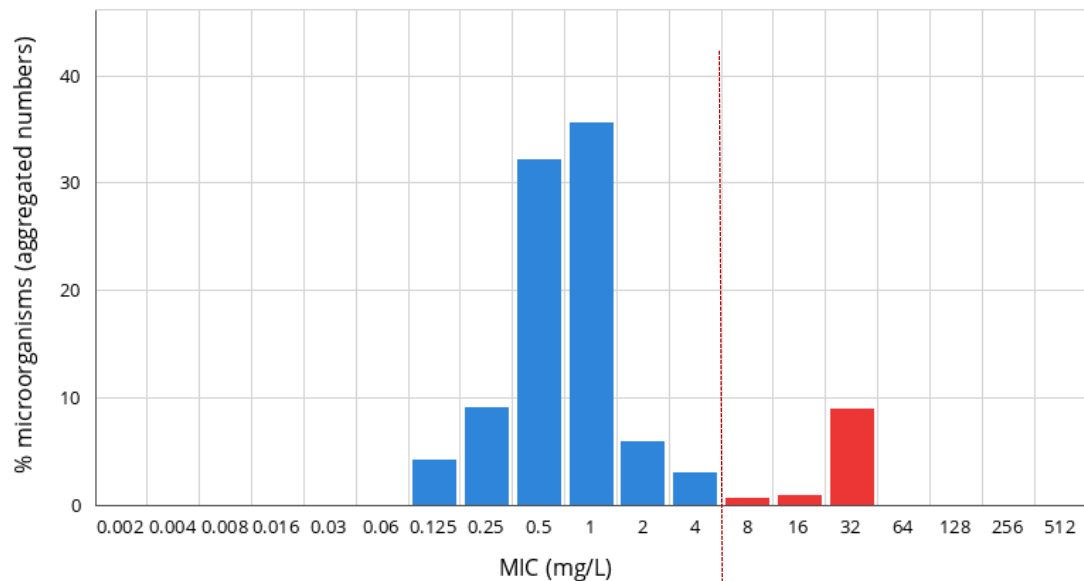
Stass H et al. AAC 1998

Evolution

Amikacine

Amikacin / Mycobacterium tuberculosis 7H9
International MIC distribution - Reference database 2023-11-15
Based on aggregated distributions

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): (4) mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 4 mg/L

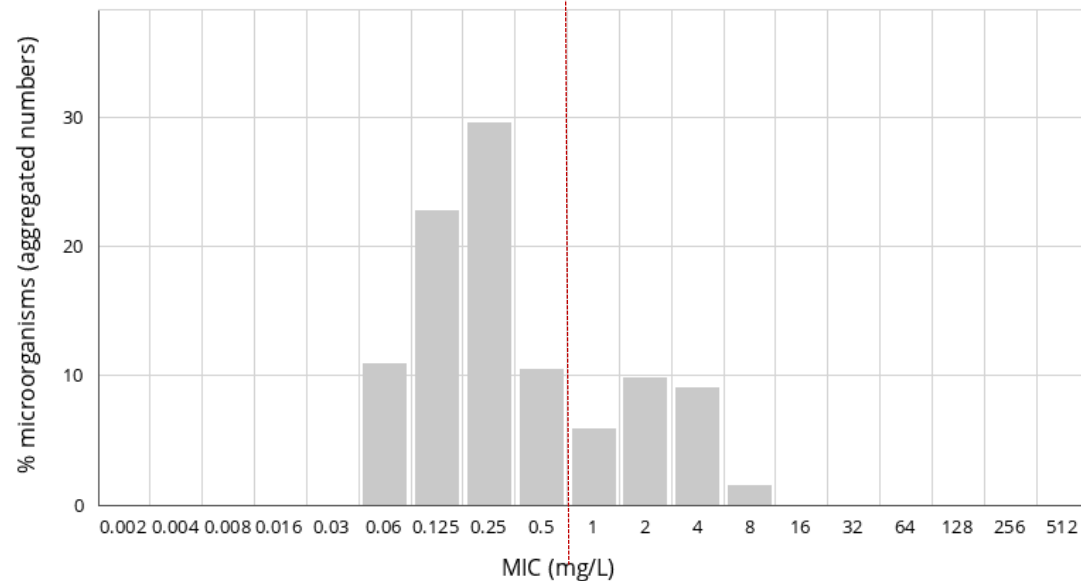
Confidence interval: 0.5 - 4
4614 observations (3 data sources)

Cible optimale : **Cmax > 40 µg/ml**

Moxifloxacin

Moxifloxacin / Mycobacterium tuberculosis 7H9
International MIC distribution - Reference database 2023-11-15
Based on aggregated distributions

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): ID
Wildtype (WT) organisms: -

Confidence interval: -
4426 observations (3 data sources)

Cible optimale : **Cmax > 3 µg/ml (pour CMI jusqu'à 0,5)**
En tenant compte de 40% de liaison à l'albumine

Evolution

Afin d'optimiser l'efficacité et la tolérance du traitement vous réalisez un suivi thérapeutique pharmacologique. Quelles valeurs de concentration sérique d'amikacine et de moxifloxacinémie allez-vous cibler pour optimiser l'efficacité?

- A. Amikacinémie résiduelle (Cmin) entre 1 et 2 µg/ml
- B. Moxifloxacinémie résiduelle (Cmin) entre 1 et 3 µg/ml
- C. Amikacinémie au pic (Cmax) > 40 µg/ml
- D. Moxifloxacinémie au pic (Cmax) > 3 µg/ml

Evolution

Quelles surveillances a minima sont nécessaires avec l'amikacine et la moxifloxacine?

Quelles surveillances a minima sont nécessaires avec l'amikacine et la moxifloxacine?

- Rénale: risque d'IRA → urée/créatinine, DFG
- Cardiaque : risque d'allongement du QT/torsade de pointe → ECG et kaliémie
- Hépatique : risque de cytolyse hépatique → enzymes hépatiques (ALAT++)

Conclusion

Difficultés avec les antituberculeux de 1^{ère} ligne par voie orale:

- Vomissements induits de façon directe ou indirecte
- Risque de sous-dosage en cas de nausées/vomissements ou de prise alimentaire concomitante
- Seuls INH, RFP et ETH disponibles par voie IV ou INH et RFP par voie IM
- Peu de données par sonde nasogastrique

Intérêt du Suivi thérapeutique pharmacologique pour monitorer les concentrations (INH et RFP à T2h) et adapter le traitement