

LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE :

PRINCIPES A L'INTENTION DES PROGRAMMES NATIONAUX



Organisation mondiale de la Santé

LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE :

PRINCIPES A L'INTENTION DES PROGRAMMES NATIONAUX

Troisième édition

Organisation mondiale de la Santé – Genève

2003

Première édition, 1993

Deuxième édition, 1997

Troisième édition, 2003

LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE : PRINCIPES A L'INTENTION DES PROGRAMMES NATIONAUX

TABLE DES MATIERES

Préface	4
Avant-propos de la deuxième édition	6
Remerciements	7
Abréviations et acronymes	8
1. Introduction	9
2. Stratégie et principes généraux d'une lutte antituberculeuse efficace	14
3. Définitions des cas	19
4. Schémas thérapeutiques normalisés	26
5. Prise en charge des cas de tuberculose chronique ou multirésistante	40
6. Observance du traitement	48
7. Suivi du patient	54
8. La tuberculose chez l'enfant	62
9. Approvisionnement et utilisation des médicaments antituberculeux	68
10. L'infection à VIH et la tuberculose	76
Annexe 1 Procédure diagnostique chez les malades suspects de tuberculose pulmonaire	85
Annexe 2 Médicaments antituberculeux essentiels	87
Annexe 3 Médicaments antituberculeux de réserve	100
Annexe 4 Exemples de quantités de comprimés d'antituberculeux à administrer en fonction de la tranche de poids corporel	107
Annexe 5 Liste de prix de référence des médicaments antituberculeux essentiels	109

PREFACE

Le Département Halte à la tuberculose (STB) de l'Organisation mondiale de la Santé a préparé cette troisième édition de sa publication : « Le traitement de la tuberculose : principes à l'intention des programmes nationaux » avec l'aide de l'Union internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires et d'experts du monde entier. Son objectif est de donner des conseils pratiques aux programmes nationaux de lutte antituberculeuse (PNLT) et au corps médical en vue d'une prise en charge efficace de la maladie. Les principes du traitement demeurent tels qu'ils sont décrits dans les deux précédentes éditions de cet ouvrage. Dans la présente révision, on s'est attaché à réactualiser ces principes en fonction de l'expérience acquise depuis lors dans l'aide aux PNLT ainsi qu'à présenter une information sur la tuberculose associée au VIH et sur les cas de tuberculose multirésistante (TB-MR) et chronique. Cet ouvrage est destiné principalement aux régions sur lesquelles pèse 95 % de la charge mondiale de la tuberculose. Pour les pays à hauts revenus et à faible incidence, ces principes sont les mêmes mais ils s'accompagnent de recommandations qui peuvent ne pas être appropriées pour les pays les plus touchés où les ressources disponibles pour la lutte antituberculeuse sont souvent limitées.

La mesure de santé publique la plus rentable pour la lutte contre la tuberculose est l'identification et la guérison des cas contagieux, c'est à dire des patients souffrant d'une tuberculose pulmonaire à frottis positif. Toutefois, les PNLT cherchent à identifier et à guérir tous les malades tuberculeux. Le présent guide couvre donc le traitement des tuberculoses pulmonaires à frottis positif, des tuberculoses pulmonaires à frottis négatif et des tuberculoses extrapulmonaires.

Le traitement de la tuberculose est la pierre angulaire de tout PNLT. La stratégie thérapeutique moderne se fonde sur une chimiothérapie normalisée de courte durée et sur une bonne prise en charge des cas garantissant la complète exécution du traitement et la guérison. Le traitement normalisé est une composante de la politique de lutte contre la tuberculose, décrite dans le cadre élargi élaboré par l'OMS en vue d'une lutte efficace contre la tuberculose¹, et de la stratégie recommandée sur le plan international et connue sous le nom de « DOTS ». L'application intégrale des mesures prévues dans cet ensemble de recommandations est nécessaire pour assurer le succès de la stratégie thérapeutique ainsi mise en œuvre qui place le malade au centre des activités de lutte, le système de santé ayant alors pour fonction de faciliter l'accès au traitement et de veiller à la prise des médicaments. La stratégie DOTS assure au patient tuberculeux toutes les conditions nécessaires à sa guérison. Cette version révisée met l'accent sur les aspects techniques et gestionnaires du traitement.

Elle a pour objectifs :

- de décrire la charge mondiale de la tuberculose ainsi que la stratégie et le cadre d'une lutte efficace contre cette maladie ;

¹ An expanded DOTS framework for effective tuberculosis control. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002 (document WHO/CDS/TB/2002.297).

- de décrire les schémas thérapeutiques normalisés en fonction de la définition des cas de tuberculose et des catégories de traitement, y compris les cas chroniques et les cas de TB-MR ;
- de décrire le suivi individuel des patients et la manière d'assurer l'observance du traitement ;
- de décrire les considérations particulières à prendre en compte pour traiter les patients tuberculeux infectés par le VIH ;
- de donner des informations sur l'approvisionnement en médicaments antituberculeux dans le cadre des politiques pharmaceutiques nationales et des programmes de médicaments essentiels.

Cette nouvelle édition est destinée à servir de guide aux PNLT pour l'élaboration des politiques nationales de traitement de la tuberculose et de formation du personnel, et d'ouvrage de référence aux écoles de médecine et de soins infirmiers ainsi qu'aux médecins travaillant dans les secteurs public et privé. Ses recommandations s'adressent principalement aux administrateurs de programmes antituberculeux, aux décideurs des ministères de la santé, des ONG et des organismes donateurs, mais le personnel soignant ainsi que les enseignants et les étudiants des écoles de médecine et de soins infirmiers y trouveront des indications utiles.

Jong Wook Lee
Directeur, Halte à la tuberculose

AVANT-PROPOS DE LA DEUXIEME EDITION

La deuxième édition des Principes à l'intention des programmes nationaux est attendue avec beaucoup d'impatience. L'édition précédente de 1993 a été d'une grande valeur et largement utilisée. Depuis sa publication, les Programmes nationaux de lutte antituberculeuse ont accumulé beaucoup plus d'expérience dans de nombreux pays, et il convenait donc de réviser ces Principes.

La démarche initiale a consisté à rechercher si l'on pouvait simplifier les recommandations antérieures. A la suite d'une large concertation, il est apparu clairement qu'il existait des variations considérables entre les pays du point de vue de leurs situations comme de leurs ressources. On a donc décidé de donner un certain degré de flexibilité à ces Principes et, pour certains aspects des programmes de lutte, de considérer qu'il y avait plusieurs solutions fiables. Chaque programme national peut donc choisir les schémas thérapeutiques et les modalités d'application les plus adaptés à sa propre situation.

Une des activités importantes d'un Programme national de lutte contre la tuberculose consiste à trouver des solutions aux problèmes concrets. Par exemple comment, dans un pays aux ressources limitées, un programme peut-il mettre en œuvre le traitement sous supervision directe dans une zone rurale manquant d'infrastructures ? Il est alors essentiel d'évaluer les méthodes proposées dans ce domaine, d'en choisir une, puis de la généraliser en fonction de son succès, prouvé dans des sites de démonstration identifiés soigneusement.

Le principe de base du traitement sous supervision directe reste le même, quelle que soit la méthode d'application choisie. Ce traitement est recommandé pour tous les cas à frottis positif au cours de la phase initiale et de la phase d'entretien si cette dernière comprend la rifampicine. L'application de ce principe donne les résultats suivants : taux élevés de conversion des frottis à la fin de la phase initiale ; taux de guérison élevés ; diminution de la prévalence des sujets excréant de manière chronique des bacilles tuberculeux ; diminution de la transmission de l'infection ; prévention des résistances bactériennes aux médicaments.

Il convient de féliciter les auteurs de ce guide pour la présentation qu'ils ont réussie à rendre claire et relativement simple. Le texte donne beaucoup de conseils pratiques reposant sur l'expérience de nombreux programmes nationaux. Il tient compte de l'effet désastreux de la pandémie du VIH pour les malades au niveau individuel, de l'épidémiologie de la tuberculose et de la nécessité de modifier les programmes.

Après l'explosion mondiale du VIH et, dans certains pays, les erreurs de prescription et l'administration chaotique du traitement de la tuberculose, le monde se trouve devant la menace d'une épidémie incurable de tuberculose à bacilles multirésistants. Le seul moyen de l'éviter consiste à garantir que les principes décrits dans le présent document sont universellement appliqués, tant par les programmes gouvernementaux que par les médecins privés. Chacun de nous doit faire tous les efforts en son pouvoir pour assurer la concrétisation de cet objectif vital dans les faits. Le temps ne joue pas en notre faveur et il y a urgence. Ce guide doit bénéficier de la diffusion la plus large possible.

SIR JOHN CROFTON Professeur Émérite des Maladies Respiratoires et de la Tuberculose, Université d'Édimbourg (Écosse)
KAREL STYBLO¹ Ex-Directeur scientifique de l'Union internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires, La Haye (Pays-Bas)

¹ Décédé depuis.

REMERCIEMENTS

Le présent document a été élaboré pour le Département Halte à la tuberculose de l'OMS par Léopold Blanc, Pierre Chaulet, Marcos Espinal, Steve Graham, Malgorzata Grzemska, Anthony Harries, Fabio Luelmo, Dermot Maher, Richard O'Brien, Mario Raviglione, Hans Rieder, Jeffrey Starke, Mukund Uplekar et Charles Wells. Il a été examiné par les Conseillers régionaux de l'OMS pour la tuberculose et approuvé par le Groupe consultatif stratégique et technique de l'OMS pour la tuberculose (STAG-TB). Le Département Halte à la tuberculose remercie en outre de leurs précieux commentaires et suggestions les personnes suivantes qui ont relu le manuscrit : E. Cooreman, R. Gupta, G.R. Khatri, J. Kumaresan, P.J.M. van Maaren, A. Seita et R. Zaleskis.

Cette publication a été partiellement financée par l'Office de la Santé et de la Nutrition, le Bureau mondial de la Population, Santé et Nutrition, et l'Agence pour le développement international des Etats-Unis d'Amérique (USAID) dans le cadre du programme intitulé : « Tuberculosis coalition for technical assistance plan for collaboration with USAID on TB control country and regional support ».

ABREVIATIONS ET ACRONYMES

ADF	Association à doses fixes
BAAR	Bacilles acido-alcoolrésistants
CFV	Comité Feu vert
DOT	Traitement sous surveillance directe
DOTS	Stratégie de lutte antituberculeuse recommandée sur le plan international
E	Ethambutol
H	Isoniazide
HAART	Thérapie antirétrovirale hautement active
INTI	Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
INNTI	Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
IP	Inhibiteur de la protéase
ITI	Inhibiteur de la transcriptase inverse
OMS	Organisation mondiale de la Santé
ONUSIDA	Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA
PNLT	Programme national de lutte contre la tuberculose
R	Rifampicine
RGP	Radiographie pulmonaire
S	Streptomycine
SCAM	Système centralisé d'approvisionnement en médicaments
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
SMX	Sulfaméthoxazole
SSP	Soins de santé primaires
STB	Département Halte à la tuberculose
T	Thioacétazone
TB	Tuberculose
TBEP	Tuberculose extrapulmonaire
TBP	Tuberculose pulmonaire
TB-MR	Tuberculose multirésistante (au moins à la rifampicine et à l'isoniazide)
TB-VIH	Tuberculose associée au VIH
TMP	Triméthoprime
UICTMR	Union internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires
USAID	Agence des Etats-Unis d'Amérique pour le développement international
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
Z	Pyrazinamide

1. INTRODUCTION

1.1 Epidémie mondiale et charge morbide

Près d'un tiers de la population mondiale, soit deux milliards d'individus, est infecté par *Mycobacterium tuberculosis* et court le risque de contracter la maladie. Plus de huit millions de personnes développent une tuberculose évolutive (TB) chaque année, et environ deux millions en meurent (1).

Plus de 90% du total mondial des cas de TB et des décès survient dans les pays en développement où 75% des cas concernent le groupe d'âge le plus économiquement productif (15-54 ans). La tuberculose fait perdre en moyenne trois à quatre mois de travail à un adulte, soit une perte de 20 à 30 % du revenu annuel du ménage et, en cas de décès, 15 années de revenu (2). Outre ce coût économique catastrophique, elle a des effets négatifs indirects : certains enfants doivent interrompre leur scolarité quand les parents sont atteints et certaines femmes se retrouvent, une fois malades, abandonnées par leur famille.

La co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) accroît notablement le risque de développer la tuberculose (3). Les pays où la prévalence du VIH est élevée, notamment ceux de l'Afrique subsaharienne, enregistrent une forte augmentation du nombre de cas de tuberculose, les taux d'incidence notifiés y ayant doublé ou triplé dans les années 90 (4).

Parallèlement, le développement des résistances multiples, dû à la mauvaise conduite du traitement, pose un problème croissant qui préoccupe sérieusement de nombreux pays dans le monde (5).

1.2 Causes de la charge mondiale de la tuberculose

Les principales causes de la charge mondiale de la tuberculose sont les suivantes :

- la pauvreté et l'écart grandissant entre les riches et les pauvres dans diverses populations, par exemple dans les pays en développement ou dans les villes des pays développés où vivent des groupes déshérités ;
- la négligence (dépistage des cas, diagnostic et traitement inadaptés) ;
- la désorganisation de l'infrastructure sanitaire dans les pays en proie à une grave crise économique ou à des troubles civils ;
- l'impact de la pandémie de SIDA.

1.3 La stratégie DOTS permet de maîtriser la tuberculose à l'échelle mondiale

Les services essentiels requis pour maîtriser la tuberculose, par le diagnostic et le traitement des cas infectieux et par la mobilisation des instruments de base de la prise en charge, ont été conçus au début des années 90 et inclus dans la stratégie DOTS (section 2.2) qui est devenue une stratégie mondiale vers le milieu des années 90.

Les pays appliquant la stratégie DOTS sur une grande échelle ont obtenu des résultats remarquables. On constate en effet que la transmission a régressé dans plusieurs d'entre eux : au Pérou, par exemple, l'incidence s'est abaissée d'environ 6 % par an au cours de la dernière décennie (6) tandis que la mortalité a décliné en Chine où quelque 30.000 décès ont été évités chaque année dans les districts qui ont recours à la stratégie (7). La pharmacorésistance a aussi reculé : à New York, dans les années 90, la prévalence de la résistance de la tuberculose aux médicaments a chuté de 75% à la suite de mesures énergiques visant à améliorer la prise en charge des malades et à réduire la transmission de la maladie (8).

Convenablement appliquée, la chimiothérapie de la tuberculose est efficace pour guérir les cas contagieux et ainsi, interrompre la chaîne de la transmission. La Banque mondiale considère la stratégie DOTS comme l'une des interventions sanitaires les plus rentables et recommande qu'un traitement efficace de la tuberculose fasse partie de l'ensemble de services cliniques essentiels disponibles dans les unités de soins de santé primaires (SSP) (9). Les gouvernements doivent veiller à ce qu'une lutte efficace soit menée contre la tuberculose sur la base de la stratégie DOTS.

La nécessité d'améliorer les moyens de diagnostic, de traitement et de prévention de la tuberculose afin de combattre plus efficacement la maladie est largement reconnue. Des initiatives ont été lancées pour mettre au point des diagnostics, médicaments et vaccins nouveaux, et la communauté internationale a commencé à accroître les investissements consacrés à la recherche sur la tuberculose (10).

1.4 Lenteur des progrès de la lutte contre la tuberculose

Malgré la large acceptation des principes de la stratégie DOTS, la plupart des pays en développement ont été incapables d'étendre son application aussi rapidement qu'il l'eût fallu et n'ont pu atteindre les objectifs mondiaux, à savoir la détection de 70 % des cas contagieux et la guérison de 85 % des cas détectés. En 1998, un Comité *ad hoc* sur l'épidémie de tuberculose a désigné les principaux obstacles à une rapide extension : l'absence d'engagement politique, un usage insuffisant et inefficace des ressources financières, le non-développement des ressources humaines, une mauvaise organisation du système de santé et des capacités gestionnaires insuffisantes dans le domaine de la tuberculose, un approvisionnement irrégulier en médicaments antituberculeux dont la qualité laisse par ailleurs à désirer et enfin, le manque d'information (11).

Le nombre de pays ayant adopté la stratégie DOTS a augmenté de façon spectaculaire au cours des dix dernières années, passant de quelques-uns seulement en 1990 à 148 en 2002. A la fin de l'an 2000 toutefois, seuls 27 % de tous les cas de tuberculose pulmonaire étaient traités dans le cadre de programmes DOTS. Compte tenu des efforts de lutte actuels, on s'attend à ce que l'objectif mondial consistant à détecter et à traiter efficacement 70 % des cas dans le monde ne soit atteint qu'en 2013 (figure 1.1). L'adoption accélérée de la stratégie DOTS que tous les pays se sont engagés à réaliser dans la déclaration d'Amsterdam de mars 2000 pour atteindre cet objectif d'ici 2005, aura de profondes répercussions sanitaires et socio-économiques dans la mesure où elle permettra de sauver 18 millions de vies d'ici 2010 et 48 millions d'ici 2020 (12). Cette « voie rapide » de mise en œuvre atténuera en outre l'impact du VIH et réduira la prévalence des pharmacorésistances.

Figure 1.1 Progression de 22 pays fortement touchés par la tuberculose vers l'objectif consistant à définir 70 % des cas, au rythme actuel et à un rythme accéléré.

Cas notifiés dans le cadre de DOTS (%)

Objectif OMS : 70 %

Rythme accéléré - date cible : 2005

Début de DOTS : 1991

Rythme moyen – date cible : 2013

Années

1.5 Pourquoi une nouvelle mise à jour des principes

La première édition des principes du traitement a été publiée en 1993. La deuxième, parue en 1997, comportait d'importants changements destinés à faciliter la mise en œuvre et l'adaptation aux différentes situations nationales.

Au cours de ces dernières années, les pays se sont mieux familiarisés avec l'application de la stratégie DOTS et ont éprouvé l'efficacité des traitements adoptés. Ils ont aussi une capacité gestionnaire et financière accrue pour l'application des traitements de la tuberculose chronique et multirésistante faisant l'objet de principes directeurs publiés en 1996. Cette évolution justifie une nouvelle édition comportant :

- une actualisation des définitions des cas et des traitements recommandés ;
- un chapitre sur les schémas thérapeutiques pour les cas de tuberculose chronique ou multirésistante ;
- des formules de remplacement pour la prise en charge des cas justiciables d'un traitement de la catégorie I qui a échoué ;
- des détails sur les moyens de faciliter la surveillance directe et un traitement efficace, tels que l'intégration dans des établissements de soins non spécialisés, la décentralisation, le choix des aidants par les patients, les soins communautaires, les associations à dose fixe de principes actifs sous forme de comprimés, les piluliers et les plaquettes thermoformées (blisters) ;
- la prise en charge des tuberculoses extrapulmonaires et infantiles ;
- un développement du chapitre sur la tuberculose chez les personnes infectées par le VIH.

Comme les précédentes, cette nouvelle édition s'adresse principalement aux administrateurs des programmes nationaux de lutte antituberculeuse (PNLT) qui y trouveront un outil pour l'élaboration de leur politique nationale de traitement de la tuberculose et de formation du personnel, aux écoles de médecine et de soins infirmiers auxquelles elle servira de guide ainsi qu'aux médecins des secteurs public et privé.

Références bibliographiques

1. Dye C et al. *Global burden of tuberculosis : estimated incidence, prevalence and mortality by country. Journal of American Medical Association, 1999, 282(7):677–686* (<http://jama.ama-assn.org/issues/v282n7/toc.html>).
2. Ahlburg D. *The economic impacts of tuberculosis. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2000 (document WHO/CDS/STB/2000.5, <http://www.stoptb.org/conference/ahlburg.pdf>).*
3. Raviglione MC et al. *Tuberculosis and HIV : current status in Africa. AIDS, 1997, 11 (Suppl. B):S115–S123.*
4. *Global tuberculosis control. WHO report 2000. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2000 (document WHO/CDS/TB/2000.275, <http://www.who.int/gtb/publications/globrep00/index.html>).*
5. Espinal MA et al. *Global trends in resistance to antituberculosis drugs. New England Journal of Medicine, 2001, 344(17):1294–1303.*
6. Suárez PG et al. *The dynamics of tuberculosis in response to 10 years of intensive control effort in Peru. Journal of Infectious Diseases, 2001, 184(4):473–478.*
7. Dye C et al. *Evaluating the impact of tuberculosis control: number of deaths prevented by short course chemotherapy in China. International Journal of Epidemiology, 2000, 29(3):558–564.*
8. Frieden TR et al. *Tuberculosis in New York City — turning the tide. New England Journal of Medicine, 1995, 333(4):229–233.*
9. Banque mondiale. *Rapport sur le développement dans le monde 1993. Investir dans la Santé. New York, Oxford University Press, 1993:1–225.*
10. Nunn P, Linkins J. *The global tuberculosis research initiative: research to make a difference. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1998 (document WHO/TB/98.248).*
11. *Report of the Ad Hoc Committee on the Tuberculosis Epidemic, Londres, 17–19 mars 1998. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1998 (document WHO/TB/98.245).*
12. Dye C. et al. *Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. Lancet, 1998, 352(9144):1886–1891.*

Lectures complémentaires

Stratégie DOTS : un cadre élargi pour lutter efficacement contre la tuberculose. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002 (document WHO/CDS/TB/2002.297).

Global tuberculosis Control, WHO report 2001. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.287).

Groupes à risque : rapport de l'OMS sur l'épidémie mondiale de tuberculose. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1996 (document WHO/TB/96.198).

Banque mondiale. Rapport sur le développement dans le monde 1993. Investir dans la Santé. New York, Oxford University Press, 1993.

2. STRATEGIE ET PRINCIPES GENERAUX D'UNE LUTTE ANTITUBERCULEUSE EFFICACE

2.1 Objectifs du chapitre

Le présent chapitre décrit la stratégie DOTS élargie recommandée par l'OMS et les principes généraux d'une lutte antituberculeuse efficace.

2.2 Considérations générales

L'Organisation mondiale de la Santé a déclaré en 1993 que la lutte antituberculeuse était une urgence mondiale en raison de l'importance croissante du problème de santé publique posé par la maladie. Dans le passé, les gouvernements de nombreux pays où cette maladie fait peser une lourde charge ont négligé la lutte antituberculeuse. Leurs programmes n'ont pas réussi à obtenir des taux élevés de dépistage et de guérison des cas contagieux (à frottis positif). Outre la pauvreté, la croissance démographique et les migrations, les principales raisons de la persistance de la tuberculose sont les suivantes :

- incapacité à mettre en place des services de diagnostic et de traitement accessibles, y compris pour le traitement sous surveillance directe ;
- inadéquation des schémas thérapeutiques et non-utilisation des schémas normalisés ;
- défaut de supervision et absence d'un système de gestion de l'information permettant une évaluation rigoureuse des résultats du traitement des malades ;
- réformes malencontreuses du secteur de la santé ayant eu pour effet de réduire le budget des soins de santé et le financement des services de santé périphériques.

Pour remédier à cette situation, l'OMS a élaboré de nouveaux principes généraux d'une lutte antituberculeuse efficace et adopté une stratégie mondiale appelée DOTS (encadré 2.1).

Encadré 2.1 Les cinq composantes de la stratégie DOTS

1. Engagement politique suivi.
2. Accès à des services de microscopie des frottis d'expectoration d'une qualité garantie.
3. Chimiothérapie de courte durée normalisée pour tous les cas de tuberculose dans de bonnes conditions de prise en charge, y compris la surveillance directe du traitement.
4. Approvisionnement ininterrompu en médicaments d'une qualité garantie.

5. Système d'enregistrement et de notification permettant d'évaluer les résultats du traitement sur tous les patients et d'analyser la performance d'ensemble du programme.

Les exigences institutionnelles de la stratégie DOTS sont les suivantes :

- existence d'un réseau décentralisé pour le diagnostic et le traitement basé sur l'infrastructure sanitaire en place et intégré avec les SSP ;
- bonne gestion des programmes fondée sur la responsabilisation et la supervision des agents de soins de santé ;
- mise en place d'un système d'évaluation du dépistage des cas et de l'analyse des résultats du traitement sur des cohortes de malades.

Le dispositif de base de l'OMS pour une lutte antituberculeuse efficace comprend des objectifs et des cibles, la stratégie DOTS, un train de mesures, des opérations clés pour la mise en œuvre et des indicateurs permettant de mesurer les progrès.

2.3 Objectifs et cibles

Les objectifs d'un PNLT sont les suivants : réduire la mortalité et la morbidité dues à la tuberculose et freiner la transmission de la maladie, tout en évitant l'apparition de résistances aux antituberculeux.

La principale intervention de la lutte antituberculeuse est la chimiothérapie de brève durée normalisée sous surveillance directe – au moins pendant la phase initiale du traitement – pour tous les cas identifiés de TB à frottis positif, principale source d'infection. (Les cas chroniques et les cas multirésistants sont examinés au chapitre 5.)

Les cibles mondiales de la lutte antituberculeuse adoptées par l'Assemblée mondiale de la Santé sont les suivantes : guérir 85 % des cas de TB à frottis d'expectoration positif nouvellement détectés et dépister 70 % du total estimatif des cas de TB à frottis d'expectoration positif.¹ Les PNLT qui obtiennent de tels résultats observent les effets suivants :

- rapide réduction de la mortalité due à la TB ainsi que de la prévalence et de la transmission de la maladie, diminution progressive de son incidence ;
- réduction de la résistance acquise aux médicaments, ce qui rend le traitement ultérieur de la TB plus aisé et moins onéreux.

Les PNLT obtenant de faibles taux de guérison réduisent la mortalité mais subissent une augmentation des échecs thérapeutiques et des abandons de traitement chez les cas à frottis d'expectoration positif, ce qui accroît la prévalence, la transmission et la résistance acquise du bacille aux médicaments. On ne doit développer le dépistage des cas que lorsque le PNLT a obtenu un taux de guérison élevé dans l'ensemble du pays.

¹ Résolution WHA44.8 de la Quarante-Quatrième Assemblée mondiale de la Santé, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1991 (WHA44/1991/REC/1) et résolution WHA46.36 de la Quarante-Sixième Assemblée mondiale de la Santé, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1993.

Un programme national efficace de lutte contre la tuberculose obtient un taux de guérison élevé, un faible niveau de résistance acquise et, en fin de compte, un taux de dépistage élevé.

2.4 Train de mesures pour la lutte antituberculeuse : cadre élargi de la stratégie DOTS

Pour atteindre les cibles de la lutte antituberculeuse malgré les nouvelles difficultés auxquelles on se heurte aujourd'hui, il convient de renforcer nettement les programmes de lutte.

- Les services généraux de santé publique doivent améliorer leur capacité à poursuivre et étendre l'application de la stratégie DOTS, sans nuire à la qualité du dépistage des cas et du traitement.
- Il faut accroître et promouvoir l'implication de la communauté dans le traitement de la TB ainsi qu'une approche axée sur le patient, afin d'améliorer à la fois l'accès aux services de santé et leur utilisation.
- La collaboration et la synergie entre les secteurs public, privé et bénévole sont essentielles pour garantir l'accessibilité et la qualité du diagnostic et du traitement de la TB, sous la direction des autorités sanitaires nationales.
- L'effet croissant du VIH sur l'incidence de la TB et la mortalité qui en découle impose de nouveaux partenariats et des approches novatrices.
- Une flambée de TB multirésistante nécessite une mise en œuvre efficace de la stratégie DOTS, ainsi que des mesures permettant de guérir les cas de TB multirésistante (TB-MR).

Le cadre élargi de la stratégie DOTS en renforce les cinq composantes essentielles, à savoir :

1. **Un engagement politique à long terme** visant à accroître les ressources humaines et financières et à faire de la lutte antituberculeuse une priorité nationale intégrée dans le système national de santé.
2. **L'accès à des services de microscopie d'une qualité garantie pour l'examen des frottis d'expectoration** et la confirmation des cas chez les sujets se présentant avec des symptômes de TB où dont les symptômes ont été décelés au cours d'un dépistage (le plus important étant une toux tenace). On doit accorder une attention particulière à la détection des cas chez les personnes infectées par le VIH et dans les autres groupes à risque tels que les contacts domestiques des cas contagieux et les personnes séjournant dans une institution.
3. **Une chimiothérapie de brève durée normalisée pour tous les cas de TB dans des conditions convenables de prise en charge incluant la surveillance directe du traitement.** Ces conditions de prise en charge supposent l'existence de services de traitement techniquement fiables et socialement adaptés.

4. **Un approvisionnement ininterrompu en médicaments d'une qualité garantie** grâce à des systèmes d'achat et de distribution fiables.
5. **Un système d'enregistrement et de notification permettant d'évaluer les résultats du traitement pour tous les patients et d'analyser la performance d'ensemble du programme.** C'est là une condition essentielle pour la surveillance systématique du programme et pour remédier aux problèmes identifiés.

2.5 Opérations clés pour la mise en œuvre de la stratégie DOTS

Les sept opérations clés pour la mise en œuvre de la stratégie DOTS sont les suivantes :

1. Création d'un programme national de lutte contre la tuberculose, doté d'une unité centrale efficace.
2. Elaboration d'un plan de développement et d'un manuel du programme, et mise en place d'un système d'enregistrement et de notification permettant d'analyser les résultats du traitement sur des cohortes de patients.
3. Planification et lancement d'un programme de formation.
4. Mise en place d'un réseau de services de microscopie en contact étroit avec les services de SSP et soumis à des contrôles réguliers de la qualité, afin que le dépistage et la guérison des cas de TB à frottis positif demeure une priorité grâce à une décentralisation efficace du diagnostic.
5. Organisation, dans le cadre du système de SSP, de services de traitement donnant la priorité à la chimiothérapie de brève durée sous surveillance directe.
6. Approvisionnement régulier en médicaments et en matériel diagnostique.
7. Conception et exécution d'un plan de surveillance des opérations clés au niveau intermédiaire et à celui des districts.

Parmi les autres opérations essentielles pour renforcer et appuyer l'application de la stratégie DOTS figurent l'information, l'éducation, la communication et la mobilisation sociale (y compris celle des prestataires de soins privés et bénévoles), l'analyse économique, la planification financière et la recherche opérationnelle.

2.6 Indicateurs

Les principaux indicateurs utilisés pour mesurer les progrès de l'application de la stratégie DOTS sont l'existence d'un manuel du PNLT conforme à la stratégie DOTS, le nombre de zones administratives qui mettent en œuvre la nouvelle stratégie de lutte antituberculeuse, les taux de guérison et de traitement efficace des nouveaux cas à frottis positif et le taux de dépistage.

Lectures complémentaires

Stratégie DOTS : un cadre élargi pour lutter efficacement contre la tuberculose. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002 (document WHO/CDS/TB/2002.297).

Global tuberculosis Control, WHO report 2001. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.287).

Pio A, Chaulet P. Tuberculosis Handbook, seconde édition, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (document WHO/CDS/TB/2003.320).

DOTS : un guide pour comprendre la stratégie DOTS contre la tuberculose recommandée par l'OMS. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999 (document WHO/CDS/CPC/TB/99.270).

3. DEFINITIONS DES CAS

3.1 Objectifs du chapitre

Le diagnostic de la tuberculose est la reconnaissance d'un cas évolutif, c'est-à-dire d'un patient présentant la maladie clinique due à *M. tuberculosis*. Le diagnostic de la TB étant posé, il faut aussi définir le cas pour pouvoir administrer le traitement approprié et en évaluer les résultats, et ceci vaut pour tous les malades tuberculeux, adultes ou enfants. Le présent chapitre explique l'objet, l'importance, les facteurs et l'utilisation des définitions des cas.

3.2 Pourquoi définir les cas ?

On définit les cas :

- pour enregistrer correctement les malades et notifier les cas de façon appropriée ;
- pour traiter en priorité les cas à frottis positif, qui constituent la principale source de contamination dans la communauté ;
- pour qu'à chaque cas corresponde un schéma thérapeutique normalisé approprié ;
- pour classer les cas d'après le siège de l'infection, la bactériologie et les antécédents thérapeutiques, et déterminer les proportions correspondantes ;
- pour analyser les résultats du traitement sur des cohortes de patients.

3.3 Pourquoi faire coïncider chaque schéma thérapeutique normalisé avec une catégorie diagnostique ?

Les raisons en sont les suivantes :

- éviter de traiter insuffisamment les cas précédemment soignés et prévenir ainsi l'apparition de résistances acquises ;
- rentabiliser au maximum l'usage des ressources et réduire au minimum les effets secondaires chez les malades, en évitant de leur administrer inutilement un traitement excessif.

3.4 Qu'est-ce qui détermine la définition des cas ?

Les quatre déterminants de la définition des cas sont :

- le siège de l'infection tuberculeuse
- la bactériologie (résultat du frottis d'expectoration)
- la gravité de la TB
- les antécédents de traitement antituberculeux.

La figure 3.1 illustre les déterminants de la définition des cas.

Figure 3.1 : Déterminants de la définition des cas de tuberculose

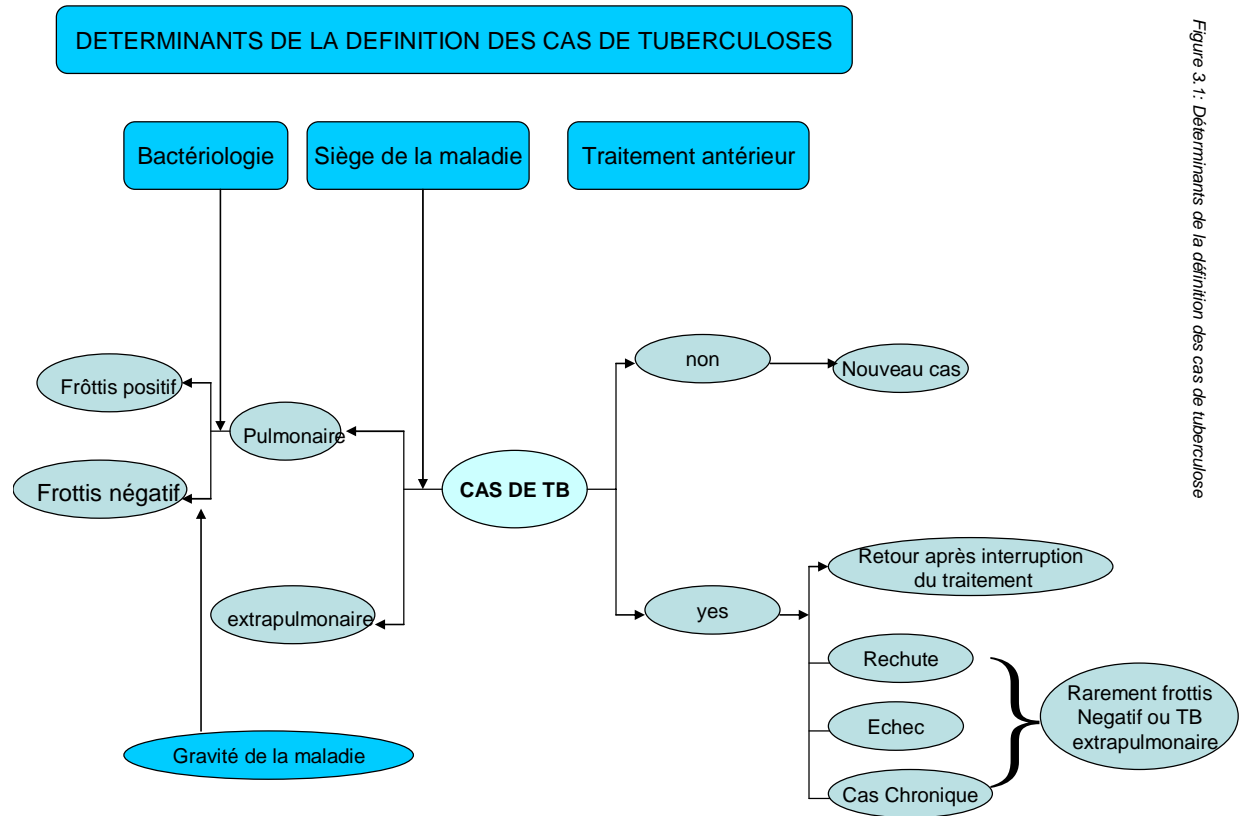


Figure 3.1 : Déterminants de la définition des cas de tuberculose

3.5 Définitions des cas

- **Cas suspect de tuberculose.** Toute personne présentant des symptômes ou signes évocateurs de la tuberculose, notamment une toux tenace (plus de deux semaines).
- **Cas de tuberculose.** Patient chez qui une tuberculose a été confirmée par un examen bactériologique ou diagnostiquée par un médecin.

Remarque : Toute personne traitée pour une tuberculose doit être enregistrée comme un cas de tuberculose. Il ne faut pas administrer de traitement antituberculeux incomplet à titre d'essai en vue du diagnostic.

- **Cas confirmé de tuberculose.** Patient chez qui a été réalisée une culture positive du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. (Dans les pays où cette culture n'est pas effectuée en routine, tout patient chez qui des bacilles acido-alcoolrésistants (BAAR) ont été trouvés dans deux échantillons d'expectoration est aussi considéré comme un cas confirmé.)

3.5.1 Siège de la maladie (*pulmonaire ou extrapulmonaire*)

D'une manière générale, les schémas thérapeutiques recommandés sont les mêmes, quel que soit le siège de la maladie. L'indication du siège est surtout utile pour l'enregistrement et la notification.

L'expression « **tuberculose pulmonaire** » (TBP) indique que la maladie touche le parenchyme pulmonaire. Il en résulte que la tuberculose ganglionnaire intrathoracique (médiastinale ou hilare) ou la tuberculose pleurale, sans anomalies radiologiques des poumons, sont des cas de tuberculose extrapulmonaire. Un patient atteint à la fois de TB pulmonaire et extrapulmonaire doit être classé comme un cas de TB pulmonaire.¹

L'expression « **tuberculose extrapulmonaire** » (TBEP) désigne une tuberculose qui touche des organes autres que les poumons, par exemple la plèvre, les ganglions lymphatiques, l'abdomen, l'appareil génito-urinaire, la peau, les articulations et les os, ou les méninges. Le diagnostic doit être fondé sur la mise en culture d'un échantillon ayant donné un résultat positif, ou sur des constatations histologiques ou des signes cliniques manifestes évocateurs d'une TBEP évolutive, suivis de la décision par un médecin d'administrer une chimiothérapie antituberculeuse complète. La définition d'un cas de TB extrapulmonaire à localisations multiples dépend du siège atteint par la forme la plus grave de la maladie.

3.5.2 Bactériologie (*résultat de l'examen du frottis d'expectoration*) de la TB pulmonaire

Il importe de définir le résultat de l'examen du frottis dans les cas de TB pulmonaire :

- Pour identifier les cas à frottis positif, car ce sont les plus contagieux et ceux chez qui la mortalité est la plus élevée ;

¹ La tuberculose miliaire est classée parmi les TB pulmonaires en raison des lésions des poumons.

- Pour enregistrer, notifier et évaluer la performance du programme (les cas à frottis positif sont ceux chez lesquels un contrôle bactériologique de l'évolution du traitement est le plus praticable).

Bien que la mise en culture soit utile pour le diagnostic de la TB, elle n'est pas aussi importante que l'examen microscopique des frottis pour la lutte antituberculeuse. Les laboratoires équipés à cet effet ne sont pas universellement disponibles et il faut des semaines, voire des mois, pour connaître les résultats, ce qui est trop long pour permettre un suivi du traitement. Les patients à frottis négatif chez qui la culture donne un résultat positif sont moins contagieux et, sauf pour les sujets immunodéprimés, ont une moindre charge bacillaire. D'une manière générale, les schémas thérapeutiques recommandés sont les mêmes pour tous les patients, que la mise en culture ait donné un résultat positif ou négatif.

Le diagramme de l'annexe 1 indique la procédure de diagnostic recommandée en cas de suspicion de tuberculose pulmonaire. On utilise les définitions suivantes :

- Tuberculose pulmonaire à frottis positif (TBP+)
 - a. bacilles acido-alcoolrésistants trouvés initialement dans au moins deux échantillons d'expectoration, ou
 - b. BAAR trouvés dans un échantillon d'expectoration, et anomalies radiologiques évocatrices d'une TBP de l'avis d'un médecin, ou
 - c. BAAR trouvés dans un échantillon d'expectoration et mise en évidence de *M. tuberculosis* par culture sur cet échantillon.
- Tuberculose pulmonaire à frottis négatif (TBP-)

Cas de TBP non conformes à la définition ci-dessus de la TB à frottis positif. Ce groupe comprend les cas pour lesquels on ne dispose pas de résultats de frottis, ce qui devrait être exceptionnel chez les adultes mais relativement plus fréquents chez les enfants.

Remarque. Conformément aux bonnes pratiques cliniques et de santé publique, le diagnostic d'une TB pulmonaire doit reposer sur les critères suivants :

- BAAR trouvés dans au moins trois échantillons d'expectoration, et
- anomalies radiologiques évocatrices d'une TBP évolutive, et
- absence de réponse à un traitement par un antibiotique à large spectre, et
- décision prise par un médecin d'administrer une chimiothérapie antituberculeuse complète.

Dans les conditions de mise en œuvre des programmes, lorsque des services de laboratoire sont disponibles et les critères diagnostiques correctement appliqués, les cas de TBP à frottis positif représentent au moins 65 % du total des cas de TBP chez des adultes et 50 % ou plus de l'ensemble des cas de TB. Noter que ces proportions peuvent être plus faibles dans des populations où l'incidence du VIH est élevée.

Il ressort des définitions ci-dessus qu'en l'absence de culture, une radiographie thoracique standard est nécessaire pour documenter les cas de TBP à frottis négatif. Les résultats des examens de fluoroscopie ne suffisent pas à établir la preuve d'une TBP.

3.5.3 Gravité de la tuberculose

La charge bacillaire, l'étendue de la maladie et le site anatomique atteint sont à considérer pour déterminer la gravité des cas de TB et, par conséquent, le traitement à administrer. L'implication de certains sites anatomiques fait classer d'emblée la TB comme grave s'il en résulte une menace aiguë pour la vie du sujet (par ex. TB péricardique), un risque de grave handicap (TB de la colonne vertébrale par exemple) ou les deux (TB méningée par exemple).

La tuberculose miliaire est considérée comme grave. Sont classées parmi les formes graves de tuberculose extrapulmonaire les TB méningée, péricardique, péritonéale, pleurale (bilatérale ou étendue), de la colonne vertébrale, intestinale et urogénitale. Sont classées comme des formes moins graves les TB ganglionnaire, pleurale (unilatérale), osseuse (à l'exclusion de celle de la colonne vertébrale), articulaire et cutanée.

3.5.4 Antécédents de traitement : catégories de patients pour l'enregistrement au moment du diagnostic

Pour identifier les malades présentant un risque accru de résistance acquise aux médicaments et prescrire le traitement approprié, il faut définir le cas de manière à indiquer si le patient a déjà suivi ou non un traitement antituberculeux. Cette distinction est également essentielle pour la surveillance épidémiologique de l'épidémie aux niveaux régional et national.

On utilise les définitions suivantes :

- **Nouveau cas** : patient n'ayant jamais reçu de traitement antituberculeux ou ayant pris des médicaments antituberculeux pendant moins d'1 mois.
- **Rechute** : patient précédemment traité pour une TB et déclaré guéri ou ayant achevé son traitement et faisant cependant l'objet d'un diagnostic bactériologique de la TB (frottis d'expectoration ou culture) positif.
- **Traitement après échec thérapeutique** : patient chez qui un précédent traitement a échoué et qui suit un retraitement.
- **Traitement après interruption** : patient qui reprend le traitement après une interruption de 2 mois ou plus avec un diagnostic bactériologique positif.
- **Transfert** : patient transféré d'un autre service antituberculeux pour poursuivre son traitement.
- **Autres** : tous les cas non conformes aux définitions ci-dessus. Ce groupe comprend les cas chroniques, à savoir les patients qui donnent de nouveau des frottis d'expectoration positifs à l'issue d'un retraitement.

Remarque : Bien que les tuberculoses pulmonaires à frottis négatif et extrapulmonaires puissent aussi entrer dans diverses catégories, rechutes, échecs, traitements après inter-

ruption ou cas chroniques, cela est rare (le diagnostic repose alors sur des preuves anatomopathologiques ou bactériologiques (culture)).

Lectures complémentaires

Enarson DA et al. Prise en charge de la tuberculose. Guide pour les pays à faibles revenus, cinquième édition. Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires, Paris: 2000.

Pio A, Chaulet P. Tuberculosis Handbood, seconde édition, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (document WHO/CDS/TB/2003.320).

WHO/IUATLD/KNCV. Revised international definitions in tuberculosis control, International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2001, 5(3):213–215.

4. SCHEMAS THERAPEUTIQUES NORMALISES

4.1 Objectifs du chapitre

Il décrit les schémas thérapeutiques normalisés qui sont recommandés pour les différentes catégories de cas de TB.

4.2 Objectifs du traitement

Le traitement de la tuberculose a les objectifs suivants :

- guérir le malade ;
- éviter qu'il ne meure d'une tuberculose évolutive ou de ses effets tardifs ;
- éviter les rechutes ;
- réduire la transmission de la TB à d'autres personnes ;
- éviter l'apparition d'une résistance acquise aux médicaments.

Il est essentiel d'atteindre ces objectifs en évitant la sélection de bacilles résistants chez les patients contagieux.

4.3 Les médicaments antituberculeux essentiels

Les médicaments antituberculeux ont trois propriétés principales : ils sont bactéricides, stérilisants et capables de prévenir l'apparition d'une résistance. Les médicaments antituberculeux essentiels possèdent ces trois caractéristiques à des degrés divers. L'isoniazide et la rifampicine sont les bactéricides les plus puissants et sont actifs contre toutes les populations de bacilles tuberculeux. La rifampicine est le stérilisant le plus efficace dont on dispose. Le pyrazinamide et la streptomycine sont également bactéricides contre certaines populations bacillaires. Le pyrazinamide n'est actif qu'en milieu acide. Quant à la streptomycine, elle est bactéricide contre les bacilles de la TB qui se multiplient rapidement. L'éthambutol et la thioacétazone sont utilisés en association avec des médicaments plus puissants pour éviter l'apparition de bacilles résistants.

Le tableau 4.1 indique les médicaments antituberculeux essentiels avec la posologie recommandée (valeurs minimales et maximales entre parenthèses).

Tableau 4.1 Médicaments antituberculeux essentiels

Médicaments antituberculeux essentiels (abréviations)	Posologie recommandée (min-max), en mg/kg	
	Quotidienne	3 fois par semaine ^a
Isoniazide (H)	5 (4-6)	10 (8-12)
Rifampicine (R)	10 (8-12)	10 (8-12)
Pyrazinamide (Z)	25 (20-30)	35 (30-40)
Streptomycine (S)	15 (12-18)	15 (12-18)
Ethambutol (E)	15 (15-20)	30 (20-35)
Thioacétazone ^b (T)	2,5	sans objet

^a L'OMS ne recommande pas les schémas thérapeutiques reposant sur deux prises hebdomadaires. Si le patient qui suit une telle posologie manque une prise, celle-ci représentera une plus grande fraction de l'ensemble que s'il prend son médicament trois fois par semaine ou tous les jours. Il y a alors un plus grand risque d'échec thérapeutique. En outre, les patients VIH-positifs recevant une thérapie basée sur des prises bihebdomadaires ou moins fréquentes risquent davantage un échec thérapeutique ou une rechute avec une TB résistante à la rifampicine.

^b L'OMS déconseille l'utilisation de la thioacétazone en raison d'un risque de toxicité grave, notamment chez les personnes infectées par le VIH. Il convient de la remplacer par l'éthambutol, surtout dans les zones où l'infection à VIH est répandue. La thioacétazone peut être utilisée en association avec l'isoniazide au cours de la phase d'entretien dans les zones où la prévalence de l'infection à VIH est faible, lorsque des raisons financières s'opposent à l'emploi de l'éthambutol.

L'annexe 2 donne des informations sur les posologies recommandées ainsi que sur les effets secondaires les plus courants. Les formulations des médicaments antituberculeux recommandées par l'OMS ainsi que les associations à doses fixes (ADF) figurent dans la Liste des médicaments essentiels de l'OMS. Les formulations et les associations des médicaments antituberculeux disponibles dans chaque pays doivent être conformes à la Liste.

Associations à doses fixes en comprimés

Les associations à doses fixes en comprimés présentent plusieurs avantages sur les principes actifs isolés. Premièrement, les erreurs de prescription auront tendance à être moins fréquentes car les posologies recommandées sont plus simples et il est plus facile de les ajuster en fonction du poids du patient. Deuxièmement, le nombre de comprimés à ingérer est plus faible, ce qui peut favoriser l'observance du traitement par le patient. Troisièmement, s'ils ne suivent pas le traitement, les patients ne peuvent pas faire un choix entre les médicaments prescrits.

Toutefois, les associations de médicaments à doses fixes ont aussi des inconvénients. Premièrement, en cas d'erreur de prescription, le patient peut ingérer des doses excessives (risque de toxicité) ou tous les médicaments peuvent se trouver à des concentrations non inhibitrices (risque d'apparition d'une résistance). Deuxièmement, les agents de santé peuvent être tentés de renoncer au traitement sous surveillance directe en croyant à tort que l'observance est alors automatiquement garantie. Troisièmement, on a constaté une biodisponibilité insuffisante de la rifampicine dans certaines ADF, notamment dans les associations de 3 ou 4 principes actifs. L'assurance de la qualité est donc essentielle. Enfin, l'utilisation des ADF n'évite pas d'avoir à recourir aux principes actifs isolés pour une minorité de patients chez qui se manifestent des effets toxiques.

Néanmoins, l'OMS recommande vivement l'utilisation des associations à doses fixes en comprimés pour le traitement de la TB. Le tableau 4.2 donne les formulations actuellement recommandées et disponibles.

Tableau 4.2 Formes pharmaceutiques des antituberculeux essentiels recommandées par l'OMS

Principes actifs isolés

MEDICAMENTS	FORME PHARMACEUTIQUE	DOSAGE
Isoniazide	Comprimés	100 mg, 300 mg
Rifampicine	Comprimés ou gélules	150 mg, 300 mg
Pyrazinamide	Comprimés	400 mg
Ethambutol	Comprimés	100 mg, 400 mg
streptomycine	Poudre dans ampoule pour injection	1 g

Associations à doses fixes

MEDICAMENT	FORME PHARMA-CEUTIQUE	DOSAGE POUR PRISE QUOTIDIENNE	DOSAGE POUR PRISE TRIHEBDOMADAIRE
Isoniazide + rifampicine	Comprimés	75 mg + 150mg 150 mg + 300 mg	150mg + 150 mg
	Comprimés ou granulés ^b	30 mg + 60 mg	60 mg + 60 mg
Isoniazide + éthambutol	Comprimés	150 mg + 400 mg	–
Isoniazide + thioacétazone	Comprimés	100 mg + 50 mg	–
		300 mg + 150 mg	–
Isoniazide + rifampicine + pyrazinamide	Comprimés	75 mg + 150 mg + 400 mg	150 mg + 150 mg + 500 mg
	Comprimés ou granulés ^b	30 mg + 60 mg +150 mg	
Isoniazide + rifampicine + pyrazinamide + éthambutol	Comprimés	75 mg + 150 mg + 400 mg + 275 mg	–

^a tiré de : Médicaments essentiels : Liste modèle de l'OMS (révisée en décembre 1999). En anglais dans : WHO Drug Information, 1999, 13(4) : 249-262.

^b A usage pédiatrique.

Traitement intermittent

L'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide et l'éthambutol sont tous aussi efficaces en usage trihebdomadaire qu'en usage quotidien. La thioacétazone est le seul antituberculeux qui soit inefficace en traitement intermittent.

Une prise de médicaments trihebdomadaire facilite la surveillance, réduit les coûts et la gêne pour le patient en diminuant la fréquence des visites, et libère tous les deux jours le personnel chargé de convoquer les patients. Les deux plus grands programmes antituberculeux (en Chine et en Inde) ont adopté des schémas entièrement intermittents avec des taux d'efficacité élevés dans les conditions réelles d'application.

Il convient de noter qu'on ne recommande pas le traitement intermittent pour la phase initiale si l'on prévoit l'isoniazide et l'éthambutol pour la phase d'entretien.

Schémas normalisés

Chaque pays choisira un nombre limité de schémas normalisés en fonction de ses ressources financières, de l'efficacité, de l'efficience et de l'applicabilité du traitement dans le système de santé existant et enfin, de la répartition et de la mobilité de la population. Par rapport aux prescriptions individualisées, les schémas normalisés présentent les avantages suivants :

- ils réduisent le risque d'erreur de prescription et par conséquent, celui de l'apparition d'une pharmacorésistance ;
- ils facilitent l'estimation des besoins en médicaments ainsi que l'achat, la distribution et la surveillance des médicaments ;
- ils simplifient la formation du personnel ;
- ils réduisent les coûts ;
- ils favorisent un approvisionnement régulier en médicaments lorsque des patients se déplacent d'une région à une autre.

Pour faciliter l'achat et la distribution des médicaments ainsi que l'administration du traitement aux patients, on peut normaliser la posologie quotidienne en fonction de trois ou quatre catégories de poids – par exemple, 30-39 kg, 40-54 kg, 55-70 kg et plus de 70 kg (*voir l'annexe 4*) ou administrer une dose unique à la plupart des patients, avec un supplément de rifampicine chez les plus de 60 kg et un calcul individuel des doses chez les enfants, comme en Inde.

4.4 Schémas thérapeutiques normalisés recommandés

Nouveaux cas

Les schémas thérapeutiques comportent une phase initiale (intensive) de deux mois, suivie d'une phase d'entretien qui dure en général quatre ou six mois. Au cours de la phase initiale, pour laquelle on a généralement recours à l'isoniazide, à la rifampicine, au pyrazinamide et à l'éthambutol, les bacilles tuberculeux sont rapidement tués et la contagiosité des malades disparaît rapidement (en deux semaines environ). Les symptômes régressent et, chez la grande majorité des patients, les frottis d'expectoration positifs deviennent négatifs en deux mois. La phase d'entretien nécessite un moins grand nombre de médicaments mais ceux-ci doivent être

administrés sur une plus longue période. Leur effet stérilisant élimine les bacilles restants et empêche les rechutes.

Le risque de sélectionner des bacilles résistants est plus grand chez les malades à forte charge bacillaire (TBP à frottis positif et nombre de patients à frottis négatif mais infectés par le VIH), car la résistance à un médicament unique peut alors spontanément se développer dans une large population de bacilles. Les chimiothérapies de courte durée faisant appel à 4 médicaments pendant la phase initiale et à 2 pendant la phase d'entretien réduisent ce risque. Ces schémas thérapeutiques sont très efficaces chez les patients ayant des bacilles sensibles et presque aussi efficaces chez ceux qui ont des bacilles initialement résistants à l'isoniazide.

Le risque de sélectionner des bacilles résistants est faible chez les malades VIH-négatifs atteints de TB pulmonaire à frottis négatif ou de TB extrapulmonaire car ces malades abritent généralement moins de bacilles dans leurs lésions. Étant donné toutefois qu'une résistance initiale à l'isoniazide est fréquente dans de nombreuses régions, et que le test du VIH n'est pas systématiquement pratiqué chez les malades atteints de tuberculose, on recommande maintenant de faire de l'éthambutol le quatrième médicament de la phase initiale du traitement chez la plupart des patients ayant une tuberculose pulmonaire à frottis négatif ou une tuberculose extrapulmonaire. L'éthambutol peut être omis chez les malades ayant une TB pulmonaire non cavitaire à frottis négatif qui se sont révélés VIH-négatifs, chez les personnes dont on sait qu'elles sont infectées par des bacilles pleinement sensibles aux médicaments, et chez les jeunes enfants atteints d'une tuberculose primaire.

Retraitement

Parmi les patients précédemment traités figurent ceux qui, ayant été traités comme des nouveaux cas pendant plus d'un mois, ont ensuite des frottis ou des cultures positifs (du fait d'un échec thérapeutique, d'une rechute ou d'un retour après abandon du traitement). En cas de retraitement, le risque d'une résistance aux médicaments (pouvant avoir été acquise en raison d'une précédente chimiothérapie inadaptée) est plus élevé. Le risque de TB multirésistante est élevé pour les patients qui ont une bonne observance mais pour qui le traitement initial échoue.

Le schéma de retraitement fait appel à 5 médicaments pendant la phase initiale et à 3 pendant la phase d'entretien. Trois de ces médicaments – RHE – sont administrés pendant toute la durée du traitement. Ce schéma normalisé peut guérir les patients qui excrètent des bacilles encore pleinement sensibles aux médicaments et ceux qui excrètent des bacilles résistants à l'isoniazide et/ou à la streptomycine. Dans des conditions de prise en charge appropriées, les cas de TB multirésistante sont ceux chez lesquels le retraitement risque le plus d'échouer.

Quand les conditions dans lesquelles travaille le programme permettent de faire appel à des schémas thérapeutiques de remplacement, le schéma normalisé de retraitement ne doit pas être prescrit pour les cas d'échec thérapeutique présentant un risque élevé de TB-MR (voir section 4.8).

4.5 Justification des priorités données aux catégories diagnostiques

Du point de vue de la santé publique, la priorité absolue doit être accordée par les programmes nationaux de lutte antituberculeuse à l'identification et à la guérison des cas contagieux, c'est-à-dire des cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif. En cas de contraintes budgétaires, l'attribution rationnelle des ressources oblige à établir un ordre de priorité entre les diffé-

rentes catégories diagnostiques en fonction de l'impact et du rapport coût-efficacité du traitement pour chaque catégorie. Ces catégories sont donc classées de I (priorité maximum) à IV (priorité minimum).

Les nouvelles recommandations de l'OMS concernant les schémas de traitement de la TB indiqués pour les différentes catégories diagnostiques (voir le tableau 4.3) reflètent l'évolution des formes galéniques et les progrès de nos connaissances sur la réponse au traitement de la TB chez les personnes infectées par le VIH. C'est ainsi que les avantages du recours à un schéma unique basé sur l'emploi de 4 médicaments au cours de la phase initiale chez tous les nouveaux patients peuvent compenser les inconvénients d'une telle méthode (y compris le traitement excessif de nombreux patients ayant une tuberculose pulmonaire à frottis négatif ou une tuberculose extrapulmonaire sans caractère de gravité).

4.6 Codification des schémas thérapeutiques

Il existe une codification normalisée des schémas thérapeutiques utilisés contre la tuberculose. A chaque médicament antituberculeux correspond une abréviation (voir le tableau 4.1).

Un traitement antituberculeux comporte deux phases : une phase initiale et une phase d'entretien. Le chiffre qui précède la phase indique sa durée en mois. Les lettres entre parenthèses indiquent les associations de ces médicaments à doses fixes. Les chiffres en indice (par ex. : 3) après la ou les lettres entre parenthèses donnent le nombre de doses du médicament à prendre chaque semaine. L'absence d'un chiffre en indice signifie que le médicament doit être pris tous les jours (ou 6 fois par semaine, à l'exclusion du dimanche par exemple). Des exemples sont donnés ci-après. Les médicaments de remplacement sont indiqués par des lettres entre crochets [pas d'exemple donné].

Exemples :

2 (HRZE)/4 (HR)₃

La phase initiale est 2 (HRZE). Sa durée est de 2 mois. Le traitement est quotidien et consiste à prendre de l'isoniazide (H), de la rifampicine (R), du pyrazinamide (Z) et de l'éthambutol (E) en association à doses fixes.

La phase d'entretien est 4 (HR)₃. Sa durée est de 4 mois et elle comporte la prise, 3 fois par semaine, d'isoniazide et de rifampicine en association à doses fixes.

2 (HR)ZE/6 (HE)

La phase initiale est 2 (HR)ZE. Sa durée est de 2 mois. Le traitement est quotidien et basé sur l'isoniazide (H) et la rifampicine (R) en association à doses fixes, auxquels s'ajoutent le pyrazinamide (Z) et l'éthambutol (E).

La phase d'entretien est 6 (HE). Sa durée est de 6 mois et elle comporte un traitement quotidien à l'isoniazide (H) et à l'éthambutol (E) en association à doses fixes.

4.7 Schémas thérapeutiques recommandés pour les différentes catégories diagnostiques

Il y a plusieurs schémas thérapeutiques possibles. Le choix des schémas recommandés par le PNLT dépendra du budget du pays, de l'accès des malades aux services de SSP, des compétences du personnel de santé au niveau périphérique et des meilleures pratiques médicales en

vigueur. Pour chaque malade, le schéma thérapeutique recommandé dépend de la catégorie diagnostique à laquelle il appartient. Le tableau 4.3 et la section 4.8 montrent, pour chaque catégorie de diagnostic, les différents schémas pouvant être utilisés dans diverses situations et dans certaines sous-populations. Les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose doivent décider quels sont les schémas les plus appropriés au niveau national.

Le tableau 4.2 indique les formes pharmaceutiques recommandées pour les antituberculeux essentiels. Les tableaux 1 à 4 de l'annexe 4 donnent le nombre de comprimés nécessaires pour la plupart des malades en fonction de leur poids.

4.8 Observations relatives au choix de la phase d'entretien chez les nouveaux patients (catégories I et III)

Les programmes nationaux de lutte antituberculeuse doivent opter pour l'un des schémas thérapeutiques d'entretien énumérés ci-après. Pour faciliter la formation, l'achat, la fourniture et l'administration des médicaments et pour éviter au maximum les erreurs de prescription, les recommandations nationales doivent être aussi simples que possible et s'abstenir de proposer des options multiples. Les schémas proposés sont les suivants :

- **4 HR** tous les jours ou trois fois par semaine en traitement sous surveillance directe est l'option retenue de préférence pour la phase d'entretien. Son principal avantage est d'avoir un faible taux d'échec et de rechutes, que ce soit chez le patient VIH-négatif ou positif présentant une tuberculose sensible ou avec une résistance initiale à l'isoniazide. L'administration de HR suppose de prendre des mesures orientées sur le patient pour garantir l'observance du traitement, parmi lesquelles la participation de la communauté ou de la famille à la surveillance du traitement, une aide au patient et à sa famille ainsi qu'une éducation sanitaire et, dans certaines circonstances, le recours à des incitations et à des facilités. Il y a, dans les inconvénients de ce schéma, la possibilité du développement de résistance à la rifampicine chez des patients qui ont une résistance initiale à l'isoniazide, ainsi que certaines interactions médicamenteuses chez les patients VIH-positifs sous traitement antirétroviral.
- Le traitement quotidien peut être particulièrement indiqué en cas d'hospitalisation ou si l'observateur se trouve à proximité (voisin), voire au domicile du patient (par exemple, la mère d'un jeune enfant). *L'utilisation d'ADF est alors vivement recommandée.*
- Le traitement trihebdomadaire impose la surveillance directe. Son efficacité est semblable à celle du traitement quotidien. Il permet à l'observateur de consacrer un jour sur deux à rechercher et à récupérer les patients ayant interrompu leur traitement. *L'utilisation d'ADF est alors vivement recommandée.*
- **6 (HE)¹** quotidiennement en tant que traitement auto-administré, avec un réapprovisionnement en médicaments tous les quinze jours ou tous les mois, est une option à retenir quand il est impossible de garantir l'observance du traitement par HR, comme dans le cas des populations mobiles et des patients n'ayant qu'un accès limité aux services de santé. Il est particulièrement indiqué dans les pays où l'accès aux services de SSP est limité et où l'on ne peut pas mettre en place un système de surveillance directe basé sur des établissements de soins, des agents de santé communautaires ou des bénévoles. Avec ce schéma thérapeutique, on peut

¹ Certains pays utilisent encore HT (isoniazide/thioacétazone) à la place de HE. Bien que l'OMS déconseille l'emploi de la thioacétazone en raison du risque de toxicité, on peut continuer à y recourir dans les pays où l'infection à VIH est rare.

administrer n'importe quelle association d'antirétroviraux aux patients VIH-positifs. Bien que les coûts des médicaments soient en gros équivalents à 4HR, les coûts de la supervision sont bien moindres. En outre, la non-utilisation de la rifampicine au cours de la phase d'entretien peut réduire la résistance acquise à ce médicament. En revanche, rien ne garantit que le patient prenne bien tous ses médicaments et l'interruption du traitement n'est constatée que lorsque le patient ne revient pas chercher ses médicaments. Par ailleurs, les résultats d'un essai clinique international randomisé multicentrique ont permis de constater que le taux global d'échecs thérapeutiques et de rechutes est plus élevé avec ce traitement qu'avec le traitement de 6 mois utilisant la rifampicine pendant toute sa durée (11 % contre 5 %). Bien que moins efficace que HR, le traitement HE devrait guérir la grande majorité des patients qui l'observent convenablement et son application pourrait préserver l'efficacité des retraitements basés sur la rifampicine en cas d'échec ou de rechute. Ce schéma thérapeutique doit être administré en prises quotidiennes pendant toute la durée du traitement. *L'utilisation d'ADF est vivement recommandée.*

4.9 Observations relatives au choix du traitement en cas d'échec d'un schéma de la catégorie I

Dans la plupart des cas, les échecs des schémas thérapeutiques de la catégorie I signifient que les patients risquent davantage d'être infectés par des bacilles multirésistants, notamment si l'ensemble du traitement s'est déroulé sous surveillance directe et si la rifampicine faisait partie de la phase d'entretien. Les schémas de la catégorie II donnent des résultats médiocres en cas de TB-MR (moins de 50 % de guérison) et peuvent amplifier le phénomène des pharmacorésistances.

Pour cette raison, les pays qui observent une forte proportion de TB-MR dans les cas d'échec des schémas thérapeutiques de la catégorie I, devraient envisager des schémas de la catégorie IV pour les traiter. Il faut néanmoins souligner ici que l'introduction de ces schémas thérapeutiques suppose de pratiquer soit des épreuves individuelles de sensibilité, soit d'avoir des données représentatives grâce à la surveillance des pharmacorésistances dans la catégorie de patients concernés. La culture des bacilles et les tests de sensibilité (antibiogrammes) doivent être réalisés dans des conditions d'assurance qualité et, au niveau du programme, toutes les conditions doivent être réunies pour introduire la composante DOTS-plus dans le programme DOTS régulier (voir chapitre 5). En principe, les schémas thérapeutiques de la catégorie IV ne peuvent être introduits que dans des programmes DOTS performants et ils doivent être adaptés à la situation locale (profil des pharmacorésistances, historique de l'utilisation des médicaments dans le pays, ressources humaines et financières).

On ne recommande pas de prescrire les schémas thérapeutiques de la catégorie IV pour les échecs de la catégorie I lorsque les programmes ne sont pas suffisamment établis ou quand les données de la surveillance des pharmacorésistances manquent. Ils ne conviennent pas non plus lorsque la plupart des échecs des schémas de la catégorie I sont imputables à des performances insuffisantes du programme. Dans ce cas, on adoptera les schémas normalisés de la catégorie II jusqu'à temps de disposer des ressources suffisantes, d'avoir renforcé le programme et de réunir les conditions énumérées ci-dessus. Dans le même temps, les programmes doivent s'efforcer de remplir les conditions requises pour éliminer le recours en routine aux schémas de la catégorie II en cas d'échec thérapeutique, lorsqu'il y a des taux modérés à élevés de TB-MR.

Tableau 4.3 Schémas thérapeutiques recommandés pour chaque catégorie diagnostique

CATEGORIES DIAGNOSTIQUES	CAS CONCERNES	SCHEMAS THERAPEUTIQUES ¹	
		PHASE INITIALE	PHASE D'ENTRETIEN
I	Nouveaux cas à frottis positifs ; nouveaux cas de TBP à frottis négatif avec lésions parenchymateuses étendues ; Grave infection à VIH concomitante ou formes sévères de TB extrapulmonaire. ⁱⁱ	De préférence 2 HRZE ⁱⁱⁱ	De préférence 4 (HR) 4 (HR) ₃
		Optionnel 2 (HRZE) ₃ ou 2 HRZE ^{iv}	Optionnel 4 (HR) ₃ ou 6 HE ^v
II	Cas de TBP à frottis positif précédemment traités : – rechute – traitement après interruption	De préférence 2 HRZES /1 HRZE ^{vi}	De préférence 5 HRE ^{vi}
		Optionnel 2 (HRZES) ₃ /1 HRZE ₃	Optionnel 5 (HRE) ₃
	– Echec thérapeutique de la catégorie I ^{vii} dans les conditions suivantes : – bonnes performances du programme ; – données représentatives de la surveillance des résistances montrant une forte proportion de TB-MR et/ou moyens de faire des épreuves de sensibilité individuelles ; – disponibilité de schémas thérapeutiques de la catégorie IV	Des schémas thérapeutiques normalisés spécialement conçus ou des schémas individualisés sont souvent nécessaires pour ces patients (se reporter à la section 4.9 ou au chapitre 5)	
	Dans les conditions suivantes : – données représentatives de la surveillance des résistances montrant une faible proportion de TB-MR ou tests de sensibilité établissant la sensibilité du cas ou dans les conditions suivantes : – mauvaises performances du programme – absence de données représentatives de la surveillance des résistances, – ressources insuffisantes	De préférence 2 HRZES /1 HRZE ^{vi}	De préférence 5 HRE ^{vi}
	Optionnel 2 (HRZES) ₃ /1 HRZE ₃	Optionnel 5 (HRE) ₃	

	pour instaurer des traitements de la catégorie IV		
III	Nouveaux cas de TBP à frottis négatif (autres que ceux de la catégorie I) ; formes de tuberculose extrapulmonaire sans caractère de gravité.	De préférence	De préférence
		2 HRZE ^{viii}	4 (HR) 4 (HR) ₃
		Optionnel	Optionnel
		2 (HRZE) ₃ ou 2 HRZE	4 (HR) ₃ ou 6 HE
IV	Cas de tuberculose chronique (à frottis positif après retraitement sous surveillance) ; TB-MR avérée ou suspectée. ^{ix}	Schémas thérapeutiques normalisés spécialement conçus ou schémas individualisés	

ⁱ Les chiffres précédant les schémas thérapeutiques indiquent la durée du traitement (en mois). Les chiffres en indice indiquent la fréquence de l'administration (nombre de jours par semaine). Leur absence signifie que les médicaments doivent être pris tous les jours. La supervision directe de l'ingestion des médicaments est toujours requise au cours de la phase initiale du traitement, elle est fortement recommandée pendant la phase d'entretien si celle-ci comporte de la rifampicine et elle est requise en cas d'administration intermittente du traitement. Les ADF sont fortement recommandées, pour la phase initiale comme pour la phase d'entretien.

ⁱⁱ La liste des formes sévères de tuberculose extrapulmonaire se trouve à la section 3.5.3.

ⁱⁱⁱ On peut utiliser la streptomycine à la place de l'éthambutol. En cas de tuberculose méningée, remplacer l'éthambutol par la streptomycine.

^{iv} On ne recommande pas le traitement intermittent pour la phase initiale, si l'on prévoit de prescrire de l'isoniazide et de l'éthambutol pour la phase d'entretien.

^v On peut envisager ce schéma thérapeutique dans le cas où le schéma de préférence ne peut être administré suivant les recommandations. Ce schéma s'associe néanmoins à un taux plus élevé d'échecs et de rechutes, par rapport au schéma 4HR pour la phase d'entretien (voir section 4.8). Le traitement intermittent n'est pas recommandé pour la phase initiale s'il est suivi de 6HE pour la phase d'entretien.

^{vi} On préfère les traitements quotidiens. Toutefois, le traitement trihebdomadaire pendant la phase d'entretien ou pendant les deux phases est une option envisageable.

^{vii} Les échecs thérapeutiques entraînent une augmentation du risque de TB-MR, en particulier si la rifampicine a été prescrite pour la phase d'entretien (voir section 4.9). Pour ces cas, on recommande de procéder à des épreuves de sensibilité si on en a la possibilité. Les cas d'échecs présentant une TB-MR connue ou suspectée doivent être traités avec un schéma thérapeutique de la catégorie IV (voir chapitre 5).

^{viii} On peut omettre l'éthambutol pendant la phase initiale pour les patients VIH-négatifs présentant une tuberculose pulmonaire limitée, non cavitaire, à frottis négatif, les patients présentant des formes de tuberculose extrapulmonaire sans caractères de gravité et les jeunes enfants présentant une tuberculose primaire.

^{ix} On recommande de procéder à des épreuves de sensibilité pour les patients en contact avec des cas de TB-MR.

4.10 Traitement de la TB extrapulmonaire

Si elle touche le plus souvent les poumons, la TB peut aussi atteindre pratiquement tout autre organe. Dans les pays dotés de services de dépistage et de notification assurant une couverture complète, la TBEP représente 20 à 25% de tous les cas notifiés, et elle est relativement plus fréquente chez les enfants et les personnes infectées par le VIH. Parmi les formes particulières, les TB ganglionnaire, pleurale et osseuse ou articulaire sont les plus répandues, tandis que les TB péricardique, méningée et miliaire sont les plus à même d'avoir une issue fatale.

D'une manière générale, la TBEP est plus difficile à diagnostiquer que la TB pulmonaire et oblige souvent à recourir à des méthodes invasives pour obtenir des échantillons et à des techniques de laboratoire plus poussées que la simple microscopie des frottis d'expectoration. Du point de vue de la santé publique, la TBEP ne revêt pas une grande importance car les patients ayant cette forme de la maladie ne sont pas contagieux, sauf en cas d'atteinte pulmonaire. C'est peut-être en raison de ces deux facteurs que la plupart des guides sur le traitement de la TB à l'usage des pays à faibles revenus ne traitent pas en détail de la TBEP.

La formulation de recommandations sur le traitement est encore compliquée par la rareté des données provenant d'essais cliniques contrôlés sur les formes de TB extrapulmonaires. Avant l'avènement de la rifampicine, la plupart des experts pensaient qu'un traitement de 18 à 24 mois à base d'isoniazide (avec de l'acide *p*-aminosalicylique ou de l'éthambutol et un apport initial complémentaire de streptomycine) était nécessaire pour obtenir des résultats satisfaisants. Par la suite, un certain nombre d'essais cliniques ont montré qu'un traitement de 6 à 9 mois à base de rifampicine donnait des résultats comparables. La plupart des experts sont donc maintenant d'avis que presque toutes les formes de TBEP peuvent être traitées avec les schémas du tableau 4.3. Des traitements de huit mois (2 HRZ/6 HE) n'ont pas été évalués sur des cas de TBEP, mais il est probable qu'ils donneraient des résultats satisfaisants avec les formes les moins graves. Contre la TB méningée, un traitement de 6 mois à la rifampicine s'est révélé aussi efficace que les traitements classiques de 9 à 12 mois, avec de la streptomycine à la place de l'éthambutol dans la phase initiale¹. Enfin, des stéroïdes d'appoint peuvent être utiles pour les TB péricardique et méningée. La chirurgie n'a guère de place dans le traitement de la TBEP : on y a recours pour la prise en charge des complications tardives de la maladie telles que l'hydrocéphalie, l'uropathie obstructive, la péricardite constrictive et les atteintes neurologiques du mal de Pott (TB de la colonne vertébrale).

4.11 Schémas thérapeutiques dans des situations particulières

Grossesse

Avant d'entreprendre un traitement antituberculeux, le médecin doit toujours demander aux femmes en âge de procréer si elles sont enceintes. La plupart des antituberculeux sont sans danger pendant la grossesse, à l'exception de la streptomycine qui fait courir un risque d'ototoxicité au fœtus et ne doit pas être utilisée. Il faut donc expliquer à la future mère que l'heureuse issue de la grossesse dépend de la réussite du traitement faisant appel à la chimiothérapie normalisée recommandée.

Allaitement

Si elle a la TB, la femme qui allaite doit suivre une chimiothérapie antituberculeuse complète. Appliquée à temps et correctement, celle-ci est le meilleur moyen d'éviter que la mère ne transmette le bacille à son nourrisson. Aucun médicament antituberculeux n'est contre-indiqué en cas d'allaitement et la mère pourra continuer d'allaiter son enfant sans lui faire courir le moindre risque. Il ne faut pas les séparer et le nourrisson doit continuer de s'alimenter au sein normalement. Le bébé doit suivre un traitement prophylactique à

¹ Voir Phupradit P, Vejajiva A. Treatment of tuberculosis meningitis : role of short course chemotherapy. *Quarterly Journal of Medicine*, 1987, 62(239):249-258; Anane T. Analyse des résultats de la chimiothérapie courte de six mois dans la tuberculose de l'enfant en Algérie. In : Pons G, Gendrel D, Grosset J, eds. *Les médicaments de la tuberculose chez l'enfant*. Paris, Springer Verlag, 1999 ; van Loenhout et al. Tuberculosis meningitis: is a 6-month treatment regimen sufficient? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5(11):1028-1035.

l'isoniazide se prolongeant au moins 3 mois après le moment où la mère est considérée comme non contagieuse. La vaccination du nouveau-né par le BCG sera reportée jusqu'à la fin de la chimioprophylaxie à l'isoniazide.

Contraception par voie orale

Du fait des interactions entre la rifampicine et les pilules contraceptives, l'effet protecteur de ces dernières risque de diminuer. Pendant un traitement à la rifampicine, la femme qui pratique cette forme de contraception a le choix entre deux options : après consultation du médecin, elle peut soit prendre une pilule contraceptive plus fortement dosée en œstrogène (50 µg), soit recourir à une autre forme de contraception.

Problèmes hépatiques

Le risque d'hépatite existe avec l'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide. De ces trois molécules, la rifampicine est celle qui risque le moins d'entraîner des lésions hépatocellulaires, encore qu'elle soit associée à l'ictère cholestasique. Des trois, c'est le pyrazinamide qui est le plus hépatotoxique.

A condition qu'ils ne présentent aucun signe clinique évocateur d'une maladie de foie chronique, les chimiothérapies de brève durée habituelles peuvent être prescrites aux malades porteurs d'un virus de l'hépatite, ainsi qu'à ceux qui ont des antécédents d'hépatite aiguë ou consomment des quantités excessives d'alcool. Toutefois, les réactions hépatotoxiques aux antituberculeux sont alors plus fréquentes et il convient de les prévoir.

Pathologie hépatique chronique avérée

Le pyrazinamide ne doit pas être donné à des patients souffrant d'une pathologie hépatique. On peut utiliser l'isoniazide, la rifampicine et un ou deux médicaments non hépatotoxiques, comme la streptomycine et l'éthambutol, pour un traitement d'une durée totale de 8 mois, ou encore 9 RE ou SHE pendant la phase initiale, puis HE pendant la phase d'entretien, ce dernier traitement durant au total 12 mois. Les schémas thérapeutiques recommandés sont donc les suivants : 2 SHRE/6 HR, 9 RE ou 2 SHE/10 HE.

Hépatite aiguë (par exemple virale)

Il arrive rarement qu'un patient présente simultanément une TB et une hépatite aiguë sans relation avec la TB ou le traitement antituberculeux. Il est alors nécessaire d'émettre un jugement clinique. Dans certains cas, il est possible de retarder le traitement antituberculeux jusqu'à ce que l'hépatite ait disparu mais dans les autres, l'association SE pendant 3 mois est l'option la plus sûre. Si l'hépatite guérit, le malade peut alors prendre de l'isoniazide et de la rifampicine pendant une phase d'entretien de 6 mois (6 HR). Dans le cas contraire, il convient de continuer avec SE pendant une durée totale de 12 mois.

Insuffisance rénale

L'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide sont soit éliminés presque complètement par la bile, soit métabolisés en composés non toxiques. On peut donc les donner à des doses normales aux malades souffrant d'insuffisance rénale. En cas d'insuffisance rénale sévère, les patients doivent prendre de la pyridoxine avec l'isoniazide pour éviter une neuropathie périphérique.

La streptomycine et l'éthambutol sont excrétés par les reins. Lorsqu'il existe un laboratoire permettant de surveiller étroitement la fonction rénale, on peut donner ces médicaments à des doses réduites. La thioacétazone est excrétée partiellement dans l'urine mais, comme la marge entre la dose thérapeutique et la dose toxique est trop étroite, il ne faut pas l'administrer en cas d'insuffisance rénale. Le schéma thérapeutique le plus sûr pour les insuffisants rénaux est 2 HRZ/4 HR.

Infection à VIH

A l'exception de la thioacétazone, contre-indiquée avec le VIH, le traitement recommandé reste le même, avec ou sans infection à VIH concomitante. La streptomycine demeure utile dans les pays capables de garantir l'utilisation d'aiguilles et de seringues stériles. Les décès en cours de traitement, dus en partie à la TB elle-même et en partie à d'autres maladies liées au VIH, sont plus fréquents chez les patients infectés par le VIH, particulièrement à des stades avancés d'immunodéficience. Lorsque l'on sait qu'une femme enceinte est VIH-positif, il convient d'envisager la possibilité d'un traitement antiviral pour prévenir la transmission mère-enfant. Le chapitre 10 donne des informations plus détaillées sur ce sujet.

Références

1. *Médicaments essentiels : liste modèle de l'OMS (révision d'avril 2002), 12^{ème} édition*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002 (<http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/eml.shtml>)

Lectures complémentaires

- Crofton J, Chaulet P, Maher D. *Principes pour la prise en charge de la tuberculose à bacilles résistants*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1997 (document WHO/TB/96.210 (rev.1))
- Crofton J, Horne N, Miller F. *Clinical tuberculosis, 2^{ème} édition*. Londres, Macmillan Education Limited, 1999.
- Fixed-dose combination tablets for the treatment of tuberculosis : report of an informal meeting held in Geneva, Tuesday, 27 April 1999*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999 (document WHO/CDS/CPC/TB/99.267)
- Harries AD, Maher D. *TB/VIH : manuel clinique*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1996 (document WHO/TB/96.200).
- Rieder HL. *Interventions for tuberculosis control and elimination*. Paris, Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires, 2002.
- Tuberculosis control: an annotated bibliography*. New Delhi, Bureau régional OMS de l'Asie du Sud-Est, 2001 (document SEA/TB/233)

5 PRISE EN CHARGE DES CAS DE TUBERCULOSE CHRONIQUE OU MULTIRÉSISTANTE

5.1 Objectifs du chapitre

Le présent chapitre décrit les différentes options thérapeutiques basées sur des médicaments antituberculeux de réserve¹ pour les cas de TB chronique ou multirésistante précédemment traités dans de bonnes conditions de prise en charge avec des médicaments antituberculeux essentiels. Il suppose l'existence des ressources nécessaires pour l'achat de ces médicaments et leur bonne utilisation.

5.2 Définitions

Cas chronique. Patient atteint d'une TB à frottis positif à l'issue d'un retraitement normal avec des médicaments antituberculeux essentiels.

Cas de TB-MR. Patient ayant une tuberculose évolutive dont les bacilles sont au moins résistants à la rifampicine et à l'isoniazide.

5.3 Considérations générales

Les expressions « cas chronique » et « cas de TB-MR » ne sont pas synonymes. La TB-MR s'observe rarement chez des nouveaux cas ; elle est plus fréquente dans les cas de retraitement, spécialement après un échec thérapeutique. La TB-MR est l'une des principales causes d'échec d'un traitement de la catégorie I chez les patients soignés sous stricte surveillance. Les études menées au Pérou et au Viet Nam, deux pays dans lesquels la stratégie DOTS a été appliquée avec succès, montrent que les cas d'échec d'un traitement de la catégorie I concernent souvent des patients ayant une TB-MR.

Les malades chroniques ayant une TB-MR ont sans doute suivi précédemment au moins deux chimiothérapies complètes avec des médicaments essentiels. Les objectifs du traitement des cas de TB chronique ou multirésistante sont à peu près les mêmes que pour tous les autres cas de TB (voir le chapitre 4). Toutefois, les cas de TB-MR répondent mal à la chimiothérapie de brève durée et doivent suivre jusqu'à 24 mois de traitement intensif basé sur des médicaments antituberculeux de réserve.

La TB-MR est une cause majeure d'échec chez les patients qui en sont atteints. La prise en charge des cas chroniques devient un objectif pour un PNLT lorsque la stratégie DOTS est pleinement mise en œuvre. C'est cette pleine mise en œuvre qui constitue le meilleur moyen de prévention dont on dispose contre la TB chronique et contre l'extension de la TB-MR. Dans les pays qui appliquent la stratégie depuis plusieurs années (Afrique du Sud, Algérie, Côte d'Ivoire, Maroc, Pérou, République-Unie de Tanzanie), les cas chroniques représentent moins de 2 % des cas de TBP à frottis positif. Une analyse de cohorte rigoureuse portant sur ces sous-groupes de cas de retraitement s'impose pour évaluer l'importance des cas chroniques et, dans la mesure du possible, la proportion des cas de TB-MR parmi eux.

¹ Le terme « réserve » est utilisé à la place de « deuxième intention » pour se conformer à la Liste modèle OMS de médicaments essentiels.

5.4 Principes de gestion

L'objectif principal de la lutte contre la tuberculose est l'identification et la guérison de tous les cas de TB pulmonaire. La décision d'utiliser des traitements faisant appel à des médicaments antituberculeux de réserve doit donc se fonder sur l'existence des conditions suivantes :

- disponibilité de ressources financières additionnelles pour les médicaments de réserve ;
- possibilité, pour le PNLT, de faire suivre aux patients un traitement régulier ;
- laboratoires capables d'exécuter des épreuves suffisamment fiables de sensibilité aux médicaments (antibiogrammes) ;
- possibilité de prévenir un usage incontrôlé des médicaments de réserve ;
- enregistrement à part des cas chroniques et des cas de TB-MR et comités d'experts chargés des décisions relatives au traitement et au suivi ;
- conduite d'une analyse de cohorte spéciale.

Sans un cadre institutionnel efficace, comme celui qui est conseillé dans la stratégie DOTS, et sans la connaissance des exigences opérationnelles du traitement basé sur des médicaments de réserve, les chances de succès sont minimales.

Le traitement des cas de TB chronique ou multirésistante à l'aide de médicaments de réserve est plus coûteux et plus toxique que le traitement basé sur les médicaments essentiels. De nombreux programmes opteront donc pour l'hospitalisation, du moins pendant la phase initiale de la chimiothérapie. Cependant, celle-ci accroît le risque de transmission nosocomiale de la TB-MR tant au personnel qu'aux patients, notamment ceux qui sont infectés par le VIH. Après s'être assuré de la tolérance au traitement et de la coopération du patient, on peut commencer à lui faire suivre un traitement ambulatoire. Les programmes ayant organisé des soins à domicile efficaces et dotés d'agents de santé visiteurs bien formés et /ou de centres de soins adaptés peuvent choisir dès le début l'option des soins ambulatoires. Le traitement ambulatoire réduit le risque de transmission de la TB-MR dans des hôpitaux qui ne sont souvent pas équipés pour lutter convenablement contre les infections.

Le traitement des cas de TB chronique ou multirésistante à l'aide de médicaments de réserve peut revêtir des formes diverses. Si l'on a recours aux schémas thérapeutiques normalisés, la possibilité de les administrer sous l'égide du PNLT dépend de la capacité de ce dernier à appliquer avec succès la stratégie DOTS. Parmi les avantages des schémas thérapeutiques normalisés figurent la réduction éventuelle des coûts par rapport à ceux des traitements individualisés, un moindre risque d'erreur de prescription, et plus de facilité pour estimer les besoins en médicaments ainsi que pour les acheter, les distribuer et les contrôler, pour former le personnel et pour assurer un approvisionnement régulier en médicaments lorsque des patients vont dans une autre région.

Des centres d'excellence dans lesquels les patients seraient transférés pour leur traitement pourraient recourir à des schémas thérapeutiques individualisés conçus en fonction de l'antibiogramme établi pour le patient concerné. L'orientation vers de tels centres pourrait aussi constituer la meilleure solution pour des patients dont il est difficile de garantir la coopération, comme les personnes atteintes d'alcoolisme ou de pharmacodépendance, les prisonniers et ceux qui n'ont pas de domicile fixe. Des efforts particuliers sont alors nécessaires

pour les persuader de mener à leur terme les traitements longs et ardues qui leur sont prescrits. Parmi les avantages des traitements individualisés figure la possibilité de les adapter au malade en fonction de la sensibilité du bacille et d'obtenir ainsi en général de meilleurs taux de guérison. Cette option risque toutefois d'être plus coûteuse que celle des schémas normalisés en raison du prix des médicaments utilisés, des moyens de laboratoire nécessaires et de la formation requise pour administrer des traitements très divers.

Ce problème du choix entre traitements normalisés et individualisés fait actuellement l'objet d'études opérationnelles visant à évaluer la faisabilité et le rapport coût-efficacité de l'administration de médicaments de réserve sous l'égide du PNLT dans les pays aux ressources limitées. L'expérience acquise à cet égard au Pérou montre que l'utilisation au niveau national de schémas thérapeutiques normalisés basés sur des médicaments de réserve peut être réalisable et rentable (1).

5.5 Principes thérapeutiques

Le traitement doit comprendre au minimum 4 médicaments, dont un principe actif injectable et une fluoroquinolone, pendant la phase initiale et au moins 3 des médicaments les plus actifs et les mieux tolérés pendant la phase d'entretien. La phase initiale, d'au moins 6 mois, doit se poursuivre par une phase d'entretien de 12 à 18 mois.

Bien que, dans certaines régions aux ressources limitées, l'antibiogramme ne soit pas toujours réalisable, il faut néanmoins faire l'impossible pour obtenir des données fiables sur le profil de sensibilité aux médicaments essentiels en cas d'échec de la chimiothérapie de brève durée et de maladie chronique et ainsi confirmer la présence de bacilles multirésistants. Les programmes qui prévoient l'utilisation de médicaments de réserve dans le cadre d'un schéma thérapeutique normalisé mais qui sont incapables de réaliser des antibiogrammes doivent entrer en rapport avec des laboratoires supranationaux, en attendant la mise en place des installations nécessaires.

Les schémas normalisés sont le traitement de choix lorsqu'il n'est pas possible de procéder à des épreuves de sensibilité aux médicaments de réserve, mais celles-ci sont recommandées chez les patients qui ne répondent pas aux traitements normalisés ; ceux-ci devront, dans la mesure du possible, être transférés dans des centres spécialisés pour y recevoir un traitement individualisé.

Les traitements individualisés en fonction de la sensibilité aux médicaments de réserve nécessitent des installations hautement spécialisées pour les épreuves de laboratoire et le suivi microbiologique, mais celles-ci n'existent pas encore dans la plupart des pays aux ressources limitées.

5.6 Problèmes de logistique

La prise en charge des cas de TB chronique ou multirésistante suppose une organisation qui rende possible l'intégration des activités au sein du PNLT. Il convient de nommer un comité d'experts composé de spécialistes de la TB, de la santé publique et des techniques de laboratoire pour examiner les requêtes d'établissements généraux de santé désireux d'appliquer des traitements basés sur des médicaments de réserve. Ce comité peut être national ou l'on peut aussi mettre en place plusieurs comités régionaux. Cette mesure est de la plus haute importance car le personnel central du PNLT n'a généralement pas le temps de s'occuper de ces

questions : leur préoccupation majeure est en effet la prise en charge des nouveaux cas pour éviter l'apparition de cas de TB chronique ou multirésistante.

On créera en outre un registre des cas de TB chronique ou multirésistante pour le suivi des patients et consigner les résultats des traitements.

Certains pays ont instauré une unité spéciale placée sous l'égide du PNLT et chargée de coordonner les réunions du comité spécial, de gérer et analyser les données, de résoudre les problèmes, de surveiller la distribution des médicaments de réserve et d'autres activités opérationnelles. Cette unité est annexée au PNLT. Son personnel comprend au minimum un coordonnateur de projet (qui relève de l'administrateur du programme), une infirmière, un coordonnateur médical et un administrateur de base de données.

La coordination avec le laboratoire est d'une importance vitale. Il n'existe généralement qu'un seul laboratoire de référence capable d'effectuer les antibiogrammes pour confirmer les cas de TB-MR. Il est donc important qu'il travaille en étroite coordination avec l'unité spéciale.

5.7 Médicaments antituberculeux de réserve

Les médicaments de réserve sont un dernier recours pour le traitement des cas de TB chronique ou multirésistante. Le tableau 5.1 indique les noms de ces antituberculeux, leurs modes d'action et les posologies recommandées. Pour des détails sur leur commercialisation et leur prix, voir Gupta et al (2). L'annexe 3 donne des renseignements sur leurs effets secondaires les plus fréquents.

Tableau 5.1 Médicaments antituberculeux de réserve

MÉDICAMENTS DE RESERVE (ABBREVIATIONS)	MODE D'ACTION	DOSES JOURNALIERES RECOMMANDEES ^a		
		MOYENNES (mg/kg)	MINIMALES (mg)	MAXIMALES (mg)
Amikacine (Am)	Bactéricide	15	750	1000
Capréomycine (Cm)	Bactéricide	15	750	1000
Ciprofloxacine (Cx)	Bactéricide	10-20	1000	1500
Cyclosérine (Cs)	Bactériostatique	10-20	500	750
Ethionamide (Et)	Bactéricide	10-20	500	750
Kanamycine (Km)	Bactéricide	15	750	1000
Ofloxacine (O)	Bactéricide	7,5-15	600	800
Acide <i>p</i> -aminosalicylique (PAS)	Bactériostatique	150	8 g	12 g
Protionamide (Pt)	Bactéricide	10-20	500	750

^a Les traitements trihebdomadaires ne sont pas recommandés.

5.8 Elaboration d'un schéma de retraitement

Le schéma normalisé de retraitement doit comprendre au minimum 4 médicaments jamais encore utilisés par le patient, dont un produit injectable (capréomycine, amikacine ou kanamycine) et une fluoroquinolone (voir le tableau 5.2). Il doit être administré quotidiennement sous surveillance directe. Un suivi bactériologique régulier s'impose (frottis d'expectoration et si possible, cultures). On peut y inclure le pyrazinamide et l'éthambutol, car le risque de résistance est plus faible avec eux qu'avec les autres médicaments essentiels. Toutefois, chez des malades chroniques ayant suivi des traitements multiples à base d'éthambutol et de pyrazinamide, il est peu probable que ces médicaments soient demeurés actifs et leur inclusion ne présentera vraisemblablement guère d'intérêt. La phase initiale, d'au moins 6 mois, devra se poursuivre par une phase d'entretien de 12 à 18 mois avec au moins 3 des médicaments les plus actifs et les mieux tolérés.

Si l'on dispose, grâce à des antibiogrammes, du profil de sensibilité aux médicaments essentiels et de réserve, on pourra adapter le traitement au cas. La conception des traitements individualisés dépend de plusieurs facteurs, notamment des médicaments auxquels la souche de *M. tuberculosis* est résistante. Les principes susmentionnés, à savoir l'administration d'au

moins 4 médicaments jamais encore utilisés, y compris un injectable et une fluoroquinolone, et une phase initiale d'au moins 6 mois suivie d'une phase d'entretien de 12 à 18 mois, s'appliquent alors.

Cependant, les schémas thérapeutiques sont toujours beaucoup plus coûteux avec les médicaments de réserve qu'avec les antituberculeux essentiels. Dans les pays qui souffrent de pénuries, au niveau des ressources financières, des établissements de soins ou des personnels de santé, le traitement des personnes atteintes de tuberculose avec des médicaments de réserve peut grever le budget de la santé de façon inacceptable. **Dans quelque pays que ce soit, il est irrationnel de mobiliser les ressources pour les traitements avec des médicaments de réserve si les nouveaux cas contagieux restent, dans une large proportion, non soignés ou s'ils reçoivent des traitements inefficaces, la chimiothérapie de brève durée basée sur des médicaments essentiels n'ayant alors pas encore atteint tout son potentiel thérapeutique.** Une forte demande de médicaments de réserve trahit une mauvaise application du traitement de brève durée.

En outre, étant donné que certains médicaments de réserve sont mal tolérés et d'une efficacité limitée, la meilleure stratégie consiste à prévenir les cas chroniques (et la TB-MR) en appliquant pleinement la stratégie DOTS et en utilisant au maximum les schémas normalisés des catégories I et II.

Le Comité Feu vert (CFV) peut permettre d'obtenir des médicaments de réserve d'une qualité garantie à prix réduit. En outre, il propose une assistance technique ainsi qu'un mécanisme de suivi pour les projets. Il est fermement conseillé aux programmes qui envisagent l'utilisation des médicaments de réserve de faire appel au CFV pour s'assurer que tous les paramètres nécessaires à la réussite des traitements sont bien en place.

Tableau 5.2 Schémas thérapeutiques proposés

SENSIBILITE AUX MEDICA- MENTS ESSEN- TIELS	PHASE INITIALE		PHASE D'ENTRETIEN	
	MEDICAMENTS	DUREE	MEDICAMENTS	DUREE
Inconnue ^a	Km ^b +Et+Q ^c +Z+/- E	Au moins 6 mois	Et+Q+Z+/-E	12-18 mois
Connue : Résistance à H+R	S ^d +Et+Q ^c +Z+/-E	Au moins 6 mois	Et+Q+Z+/-E	12-18 mois
Résistance à tous les médi- caments essen- tiels	1 injectable + 1 fluoroquinolone + 2 des trois médi- caments oraux suivants : PAS, Et, Cs	Au moins 6 mois	Mêmes médi- caments sauf l'injectable	18 mois
Sensibilité con- nue aux médi- caments de ré- serve disponi- bles	Traitement conçu en fonction du profil de sensibili- té ^e			

^a L'utilisation d'un traitement normalisé pourrait être envisageable dans des pays aux ressources limitées où la charge de la TB est élevée et où le PNLT est performant et efficace.

^b Am ou Cm peuvent aussi être administrés. Etant donné toutefois que l'on observe une résistance croisée entre Km et Am, si l'un de ces deux médicaments a été utilisé ou si une résistance à l'un d'eux est suspectée, préférer Cm.

^c Fluoroquinolone (ciprofloxacine ou ofloxacine).

^d Si une résistance à S est confirmée, remplacer ce médicament par Km, Am ou Cm.

^e Les traitements individualisés sont probablement plus réalisables dans des centres d'excellence désignés à cet effet.

Références

1. Suárez PG et al. Feasibility and cost-effectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. *Lancet*, 2002, 359(9322):1980–1989
2. Gupta R et al. Responding to market failures in tuberculosis control. *Science*, 2001, 293(5532): 1049–1051.

Lectures complémentaires

Espinal MA, ed. Basis for the development of an evidence-based case-management strategy for MDR-TB within the WHO's DOTS strategy. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999 (document WHO/TB/99.260).

Bastian I et al. Directly observed treatment: short-course strategy and multidrug-resistant tuberculosis: are any modifications required? Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 2000, 78(2):238–251.

Crofton J, Chaulet P, Maher D. Principes pour la prise en charge de la tuberculose à bacilles résistants. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1997 (document WHO/TB/96.210 (rev.1))

Lignes directrices relatives à la mise en place des projets pilotes "DOTS-Plus" pour la prise en charge de la tuberculose à bacilles multirésistants [TB-MR]. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2000 (document WHO/CDS/TB/2000.279).

Instructions for applying to the Green Light Committee for access to second-line anti-tuberculosis drugs. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002 (document WHO/CDS/TB/2001.286 Rev 1).

Sabogal I et al. Resistencia a farmacos antituberculosos en fracasos a un esquema de tratamiento primario [Resistance to antituberculosis drugs in failures to a primary treatment regimen]. Dans : Tuberculosis en el Perú. Pérou, Ministère de la Santé. Rapport, 1997:141–144.

Tahaoğlu K et al. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. New England Journal of Medicine, 2001, 345(3):170–174.

6 OBSERVANCE DU TRAITEMENT

6.1 Objectifs du chapitre

L'objectif prioritaire d'un PNLT en matière de santé publique consiste à guérir les cas de TB à frottis positif tout en évitant l'apparition d'une résistance aux médicaments. L'observance du traitement permet de réaliser cet objectif. On trouvera dans le présent chapitre des recommandations sur les moyens de la garantir.

La tuberculose est d'une telle importance en santé publique que les médicaments antituberculeux devraient être fournis gratuitement à tous les patients.

6.2 Assurer l'observance du traitement ou rechercher ceux qui abandonnent ?

L'observance du traitement par le malade est l'un des facteurs clés du succès. Dans de nombreux pays, une forte proportion de patients interrompent la prise des médicaments pour des raisons diverses. Cet abandon prématuré pose des problèmes pour les malades, leur famille et ceux qui les soignent, ainsi que pour les responsables des programmes antituberculeux.

Il est beaucoup plus efficace de favoriser l'observance en adoptant une approche axée sur le malade – en facilitant l'accès au traitement, en choisissant avec le patient le moment et l'endroit les plus commodes pour la surveillance directe et, si possible, en assurant d'autres services sociaux et médicaux – que de consacrer des ressources à la recherche de ceux qui ont abandonné. Faciliter l'accès, c'est notamment assurer gratuitement la fourniture des médicaments et les examens des frottis d'expectoration, réduire le temps et les dépenses que le malade doit consacrer au traitement et lui accorder toute l'attention requise dans les plus brefs délais.

En cherchant à satisfaire le malade, on ne doit pas perdre de vue la nécessité d'une prise régulière des médicaments et d'une surveillance efficace, très importantes pour donner les meilleures chances de guérison. Les patients qui prennent seuls leur traitement le font souvent de façon irrégulière, et la recherche de ceux qui abandonnent est difficile et souvent infructueuse, notamment dans les pays à faibles revenus. En outre, une période beaucoup plus longue s'écoule alors entre l'interruption du traitement et les mesures prises par le système de santé pour y remédier.

Il est essentiel que le personnel soignant et les agents communautaires soient courtois et efficaces, et prennent en considération les besoins du malade lors de chaque contact.

6.3 Le traitement sous surveillance directe : questions et réponses

6.3.1 *Qu'est-ce que le traitement sous surveillance directe ?*

Le traitement sous surveillance directe (DOT) est un élément important du train de mesures recommandées sur le plan international pour lutter contre la tuberculose. Il implique qu'un observateur veille à ce que le malade avale ses comprimés en tenant compte de sa sensibilité et de ses besoins. Il s'assure ainsi que ce dernier prend bien les bons médicaments, aux doses requises et au moment voulu. De nombreux pays ont eu recours à cette méthode pour les patients hospitalisés ou en sanatorium, mais on peut aussi l'appliquer en ambulatoire. Dans la pratique, cela revient à confier à un observateur agréé par le patient la responsabilité de veiller à ce qu'il suive le traitement jusqu'à son terme. Il peut s'agir d'un agent de santé ou d'un

membre de la communauté formé et encadré. Des mesures incitatives peuvent être adoptées pour encourager des membres de la communauté à devenir des observateurs du traitement antituberculeux. Le PNLT est responsable de leur formation et de leur encadrement et l'on devra définir clairement les relations hiérarchiques entre le personnel du PNLT, celui des services de santé généraux et l'observateur. Il importe de veiller au respect de la confidentialité et de s'assurer que le traitement est bien accepté par le malade. Les médicaments doivent être conservés par l'observateur et remis au malade uniquement lorsqu'il doit les prendre.

6.3.2 Pourquoi un traitement sous surveillance directe ?

La surveillance directe est indispensable pour garantir l'observance. Elle aide à renforcer la motivation des patients et à dissuader ceux qui seraient tenter d'arrêter. Il est en effet impossible de prévoir ceux qui vont bien suivre leur traitement et ceux qui vont abandonner. Elle permet en outre de responsabiliser les services antituberculeux et aide à prévenir l'apparition des pharmacorésistances. Elle est recommandée :

- pendant la phase initiale du traitement, au moins pour tous les cas à frottis positif ;
- pendant la phase d'entretien, lorsque le schéma thérapeutique comprend de la rifampicine (en prise quotidienne ou trihebdomadaire).

Tout patient qui manque une prise doit être recherché et incité à poursuivre son traitement.

Lorsque la surveillance directe de tous les patients n'est pas réalisable pendant la durée totale du traitement, il est recommandé de prescrire le schéma thérapeutique de 8 mois avec une auto-administration quotidienne d'isoniazide et d'éthambutol pendant la phase d'entretien et de prévoir des examens cliniques et le renouvellement des médicaments une fois par mois.

6.3.3 Comment le traitement sous surveillance directe doit-il être adapté aux besoins du patient ?

Un malade tuberculeux qui doit parcourir une longue distance pour accéder à son traitement risque davantage d'y renoncer. L'un des objectifs de tout programme de lutte contre la tuberculose est l'organisation de services qui rapprochent au maximum le traitement du domicile (ou du lieu de travail) du malade. Les PNLT obtiennent ce résultat en intégrant les services antituberculeux dans les services généraux de santé.

De nombreux patients habitent près d'un établissement de soins (par exemple, un centre de santé, un poste sanitaire ou un hôpital). Dans ce cas, il est recommandé que l'observateur du traitement soit l'un des membres du personnel de l'établissement en question si cette solution convient au malade. D'autres en revanche habitent loin de toute structure sanitaire et pour eux, l'observateur du traitement sera un agent de santé communautaire ou un membre de la communauté formé à cette tâche, en évitant en général que ce dernier appartienne à la famille du patient. La collaboration avec d'autres programmes (par exemple celui de la lutte contre la lèpre) permet de demander à l'un des membres de leur personnel de jouer le rôle d'observateur du traitement antituberculeux. Certaines zones sont desservies par des programmes communautaires de traitement du VIH/SIDA, et des prestataires de soins à domicile pour le VIH/SIDA convenablement formés et encadrés peuvent alors assurer la surveillance du traitement antituberculeux.

6.3.4 Comment faciliter le traitement sous surveillance directe ?

L'objectif est de développer au maximum le traitement ambulatoire en le rapprochant le plus possible du domicile (ou du lieu de travail) du patient. C'est le personnel des services généraux de santé qui doit, en principe, assurer la surveillance directe du traitement. Lorsqu'une telle solution n'est pas possible, cette tâche peut être confiée à des membres de la communauté. Des patients guéris peuvent aussi faire de bons observateurs du traitement sous surveillance directe.

Il convient d'utiliser autant que possible des associations de principes actifs à doses fixes (voir le chapitre 4 et l'annexe 2) ainsi que des emballages sous plaquette thermoformée pour réduire les risques d'erreur d'utilisation.

On peut envisager des mesures incitatives pour les bénévoles et les malades, en tenant compte des avantages et des inconvénients de ces mesures.

6.3.5 Soutien communautaire aux malades, y compris pour le traitement sous surveillance directe

Les programmes nationaux de lutte antituberculeuse, les services de santé et les communautés doivent sérieusement réfléchir aux moyens de faire participer les communautés au traitement de la tuberculose, notamment lorsque le nombre des cas dépasse largement la capacité des services existants. On peut recourir à un DOT à assise communautaire pour étendre la couverture à certains groupes de patients mal desservis et améliorer les résultats du traitement. On doit cependant considérer la participation communautaire comme un moyen de compléter et d'étendre l'action du PNLT, et non comme une solution de remplacement.

Recommandations

- Une contribution communautaire efficace au traitement de la tuberculose, notamment pour le DOT à assise communautaire, suppose un système de notification performant, un accès à des services de laboratoire et un approvisionnement fiable en médicaments par l'intermédiaire du PNLT.
- Il convient de contacter d'abord les groupes et organisations locales pour déterminer comment ils pourraient participer au traitement de la tuberculose dans la communauté au lieu de créer de nouveaux systèmes, groupes ou organisations.
- Bien que les soins communautaires et le traitement DOT soient moins coûteux et plus efficaces que des soins hospitaliers, ils nécessitent cependant des ressources pour la formation et l'encadrement des observateurs locaux du traitement. Les bénévoles de la communauté doivent être régulièrement soutenus, motivés, formés et encadrés par le personnel du PNLT pour maintenir la qualité des résultats.
- La sélection des bénévoles locaux doit faire l'objet d'une coopération entre le personnel du PNLT, les malades, les représentants de la communauté et des dirigeants des groupes locaux.
- La formation nécessaire varie selon la situation et va d'une « instruction sur le tas » dispensée par le personnel du PNLT à des cours formels de brève durée complétés par des mises à jour régulières.
- Des audits et rapports réguliers sont importants pour définir et clarifier la participation des communautés au traitement de la tuberculose dans chaque programme.

6.3.6 Comment assurer la surveillance directe du traitement dans les diverses situations ?

La mise en œuvre du traitement sous surveillance directe dépend de la situation locale, des installations, des ressources et de l'environnement. Elle doit être suffisamment souple pour pouvoir s'adapter à différents districts et pays. Les principaux facteurs qui influent sur l'interruption du traitement sont la difficulté d'accès (distance, coût du transport, pertes de temps et de revenus, qualité et rapidité de la délivrance des médicaments), le niveau de connaissances sur la TB et sur la nécessité d'achever le traitement et enfin, la possibilité d'un transfert dans un autre établissement. Les schémas thérapeutiques trihebdomadaires allègent la tâche des patients et du personnel et libèrent ce dernier tous les deux jours pour lui permettre de contacter les patients qui ne se sont pas présentés pour leur traitement.

Quelle que soit la méthode de surveillance et d'administration du traitement, le programme doit se solder, dans des conditions normales, par des taux élevés de conversion des frottis et de guérison, tant en zone rurale qu'en zone urbaine. Si après évaluation de la méthode de surveillance et d'administration du schéma thérapeutique il apparaît qu'elle a échoué, il convient de la modifier et de la tester aux niveaux régional et national dans des districts de démonstration et de formation.

Un district ou une région ayant appliqué avec succès une méthode d'administration du DOT peut servir de modèle aux autres. De même, un pays ayant fait la preuve de sa réussite dans la mise en œuvre du traitement sous surveillance directe peut servir de modèle aux pays voisins.

6.4 Interruption du traitement : que faut-il faire ?

La surveillance directe du traitement est certainement le meilleur moyen d'éviter les interruptions lorsqu'elle est adaptée aux besoins des malades et aux conditions de travail du personnel soignant. Il arrive cependant que des traitements soient interrompus, même sous surveillance directe et, a fortiori, pendant la phase d'entretien où ils sont souvent auto-administrés.

6.4.1 Mesures préventives pour réduire au minimum la durée d'une interruption éventuelle du traitement

Au moment de l'enregistrement d'un patient commençant un traitement, il est important de prévoir suffisamment de temps pour le rencontrer, de préférence avec des membres de sa famille, car c'est là un moment privilégié pour le conseiller. Au cours de cette entrevue, il est absolument essentiel d'enregistrer l'adresse du malade et quelques autres comme celles de son conjoint ou partenaire, de ses parents, de son lieu de travail ou d'études, etc. afin d'augmenter au maximum les chances de pouvoir le retrouver en cas d'interruption du traitement. Lorsque les ressources le permettent, il serait bon qu'à l'issue du premier rendez-vous, un membre du personnel de santé raccompagne le patient à son domicile. Il est également important d'identifier les problèmes auxquels le patient pourrait faire face pendant la phase initiale du traitement. Le personnel de santé doit informer le patient de la durée du traitement et de la nécessité de se présenter à l'avance à une consultation en cas de changement d'adresse temporaire ou définitif pour faciliter la poursuite du traitement.

Au cours de l'entrevue à la fin de la phase initiale du traitement, le patient pourra informer l'agent de santé de ses projets (professionnels, familiaux ou déménagement éventuel) dans les mois suivants, pendant la phase d'entretien du traitement. Dans certains pays, une visite au domicile du patient avant ou pendant la phase initiale du traitement permet d'en vérifier

l'adresse exacte et donne l'occasion d'organiser un dépistage dans l'entourage familial, notamment chez les enfants de moins de 5 ans.

Toutes les consultations du patient doivent le convaincre de la nécessité de poursuivre régulièrement le traitement jusqu'à son terme et permettre de régler tout problème risquant d'entraîner une interruption.

6.4.2 Mesures correctives pour réduire au minimum la durée d'une interruption du traitement

Lorsqu'un patient ne se présente pas au rendez-vous fixé pour son traitement, il faut s'enquérir à son sujet en consultant les adresses enregistrées au départ et en utilisant des méthodes de recherche appropriées. Il importe de déterminer la cause de son absence pour pouvoir prendre les mesures qui s'imposent et poursuivre le traitement. Le patient défaillant devra être contacté le jour qui suit la visite manquée au cours de la phase initiale et dans la semaine suivante au cours de la phase d'entretien.

6.4.3 Que faut-il faire au retour d'un patient après une interruption ?

Le traitement des patients qui ont interrompu leur traitement est complexe et prend en considération plusieurs paramètres, parfois difficiles à évaluer (état d'immunité, degré de rémission de la maladie au cours du traitement précédent, sensibilité du bacille aux médicaments). Le tableau 6.1 représente un arbre de décision simple que l'on peut utiliser à cet effet. Il en existe de plus détaillés, mais ils nécessitent une formation poussée.

Tableau 6.1 Mesures à prendre en cas d'interruption du traitement antituberculeux

Interruption de moins d'1 mois				
<ul style="list-style-type: none"> • retrouver le patient • résoudre le problème qui a causé l'interruption • reprendre le traitement en le prolongeant d'une durée égale à celle de l'interruption 				
Interruption de 1 à 2 mois				
Action 1		Action 2		
<ul style="list-style-type: none"> • Contacter le patient ; • Résoudre le problème qui a causé l'interruption ; • faire 3 frottis d'expectoration. Poursuivre le traitement en attendant les résultats. 	Si les frottis sont négatifs ou en cas de TBEP	Poursuivre le traitement et le prolonger pour compenser l'interruption		
	Si un ou plusieurs frottis sont positifs	Traitement reçu : < 5 mois	Poursuivre le traitement en le prolongeant pour compenser les doses manquées	
		> 5 mois	Catégorie I : commencer la catégorie II Catégorie II : transférer le malade (risque d'évolution vers la chronicité)	
Interruption de 2 mois ou plus (abandon du traitement)				
<ul style="list-style-type: none"> • Faire 3 frottis d'expectoration ; • Résoudre, si possible, le problème qui a causé l'interruption ; • Pas de traitement en attendant les résultats. 	Frottis négatifs ou TBEP	Décision clinique prise sur une base individuelle pour déterminer s'il y a lieu de reprendre ou poursuivre le traitement, ou bien de ne plus traiter		
	Un ou plusieurs frottis positifs	Catégorie I	Commencer la catégorie II	
		Catégorie II	Transférer (risque d'évolution vers la chronicité)	

Lectures complémentaires

"Community TB Care in Africa": a collaborative project coordinated by WHO. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.291).

Pio A, Chaulet P. Tuberculosis Handbook, seconde édition, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (document WHO/CDS/TB/2003.320).

Modules de formation pour le personnel des établissements de santé (en anglais). Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002 (document WHO/CDS/TB/2003.314a-k).

7 SUIVI DU PATIENT

7.1 Objectifs du chapitre

Le présent chapitre a pour objectif de donner des indications claires sur les points suivants :

- Comment suivre et enregistrer la réponse au traitement, notamment chez les malades à frottis positif ;
- Comment contrôler et prendre en charge la toxicité médicamenteuse.

7.2 Suivi de la réponse au traitement

Les malades ayant une tuberculose à frottis positif sont suivis au moyen de l'examen des frottis d'expectoration car chez eux, le suivi bactériologique est possible. La radiographie thoracique est, dans leur cas, inutile, peu fiable et entraîne un gaspillage de ressources. Chez les patients ayant une tuberculose pulmonaire à frottis négatif ou une TBEP, le suivi clinique est la méthode généralement utilisée pour évaluer la réponse au traitement. Dans les conditions d'exécution du programme d'un pays où l'incidence de la TB est élevée, le suivi systématique par la culture des expectorations est déconseillé et guère réalisable. On peut recourir à la mise en culture pour confirmer ou infirmer l'échec du traitement et, en cas d'échec, établir l'antibiogramme.

7.3 Nouveaux cas de TB pulmonaire à frottis positif (catégorie I)

La réaction au traitement sera contrôlée par les frottis d'expectoration. Pour examiner les frottis, il faut recueillir en général deux échantillons d'expectoration à chaque échéance de contrôle, ce qui devra être fait sans interrompre le traitement.

Les frottis d'expectoration doivent être réalisés à la fin du deuxième mois, pendant le cinquième mois et dans le dernier mois des schémas thérapeutiques de 6 et 8 mois. Des frottis négatifs sont la preuve de progrès satisfaisants, ce qui est encourageant tant pour le malade que pour l'agent de santé chargé de surveiller le traitement.

A l'issue du deuxième mois du traitement, la plupart des patients auront des frottis d'expectation négatifs et passeront alors à la phase d'entretien. Un frottis positif à ce stade peut signifier :

- le plus souvent, que la phase initiale du traitement a été mal surveillée et que l'observance a laissé à désirer ;
- parfois, que la conversion progresse lentement, par exemple si le malade présente des cavités étendues et avait initialement une charge bacillaire importante ;
- rarement, que le malade a des bacilles résistants et ne répond pas aux médicaments de première intention.

Si les frottis d'expectation sont positifs à la fin du deuxième mois, quelle qu'en soit la raison, il faut prolonger la phase initiale d'un troisième mois, puis passer à une phase d'entretien complète. On pourra contrôler les expectorations à la fin du troisième mois pour évaluer le

degré de conversion au sein de la cohorte. Si les frottis d'expectoration sont toujours positifs à la fin du cinquième mois, le traitement a échoué. Le malade est alors enregistré dans la catégorie des échecs thérapeutiques et commence un retraitement complet soit avec un schéma de la catégorie II, soit avec un schéma de la catégorie IV basé sur des médicaments de réserve (voir le chapitre 5). Les pays où la mise en culture est pratiquée en routine peuvent s'en servir pour confirmer l'échec thérapeutique avant de commencer un retraitement. Toutefois, il peut en résulter des retards pouvant atteindre deux mois ou plus, ce qui accroît le risque de transmission et de dégradation de l'état des malades à frottis et culture positifs.

Dans la plupart des pays à forte prévalence de la TB, on réservera l'antibiogramme à la surveillance épidémiologique de la résistance bactérienne. L'accès aux laboratoires de culture et la fiabilité des tests de sensibilité sont généralement insuffisants pour que l'on puisse utiliser les résultats dans la prise en charge des malades. Dans certaines situations, si la mise en culture est réalisable et si les antibiogrammes sont fiables, ces tests peuvent s'avérer utiles en cas d'échec, de rechute ou de chronicité pour établir un schéma thérapeutique personnalisé (voir la section 7.4 et le chapitre 5).

7.4 Patients déjà traités ayant des frottis d'expectoration positifs (catégorie II)

L'examen des frottis d'expectoration a lieu à la fin de la phase initiale du traitement (fin du troisième mois), pendant la phase d'entretien (deuxième mois après le début de l'entretien) et à la fin du traitement. Si le malade donne toujours des frottis positifs à la fin du troisième mois, la phase initiale du traitement à 4 médicaments est prolongée d'un mois et l'on examine de nouveau les frottis d'expectoration à la fin du quatrième mois. Si le malade donne encore des frottis positifs à la fin du quatrième mois, on envoie, lorsque cela est possible, les expectorations à un laboratoire pour la mise en culture et établir l'antibiogramme ; le patient commence alors la phase d'entretien. Si l'antibiogramme montre une résistance à au moins 2 des 3 médicaments utilisés pour la phase d'entretien, le patient sera transféré dans un centre spécialisé pour y être éventuellement traité avec des antituberculeux de réserve. En l'absence de structures permettant de pratiquer des antibiogrammes, le patient doit poursuivre son traitement jusqu'à la fin du schéma de retraitement. Des frottis positifs à la fin du cinquième mois signent l'échec de celui-ci et si l'on a accès à un centre utilisant un schéma thérapeutique standard pour les cas chroniques et multirésistants, il convient alors d'y transférer le malade.

7.5 Nouveaux cas de TB pulmonaire à frottis négatif (généralement catégorie III)

Les patients à frottis négatif doivent faire l'objet d'un suivi clinique ; leur poids est un indicateur utile des progrès du traitement.

On examinera des frottis d'expectoration à la fin du deuxième mois pour parer à l'une des éventualités suivantes : la maladie progresse en raison de la non-observance du traitement, ou une erreur a été commise lors du diagnostic initial (faux négatif pour un cas à frottis positif) et le bacille est résistant. Si un patient a été diagnostiqué initialement comme un cas à frottis négatif et traité dans la catégorie III et s'il s'avère qu'il donne des frottis d'expectoration positifs (deux échantillons positifs, pour réduire le risque d'erreur) à la fin du deuxième mois, il devra commencer une chimiothérapie complète de la catégorie II. Le résultat du traitement initial sera considéré comme un échec et il faudra réenregistrer le malade. (Noter qu'il s'agit là d'une exception car un patient initialement à frottis positif chez qui le traitement a échoué n'est défini de nouveau comme un cas à frottis positif au plus tôt qu'à la fin du cinquième mois de traitement).

7.6 TB extrapulmonaire

L'effet du traitement ne peut être suivi que par l'observation clinique. Comme pour les cas de TB pulmonaire à frottis négatif, le poids est un indicateur utile.

7.7 Enregistrement standardisé des résultats du traitement

A l'issue de la chimiothérapie de chaque patient atteint de TBP à frottis positif, le responsable des services antituberculeux du district enregistre le résultat du traitement dans le registre de la tuberculose. Le tableau 7.1 donne les définitions standardisées des résultats.

Tableau 7.1 Enregistrement des résultats du traitement chez les cas de TB à frottis positif

Guérison	Malade donnant des frottis négatifs le dernier mois du traitement ainsi qu'au moins à une occasion précédente.
Traitement complet ^a	Patient ayant terminé son traitement mais ne correspondant pas aux critères de classement dans les rubriques « guérison » ou « échec ».
Echec	Malade donnant des frottis positifs après cinq mois ou plus de traitement. ^b
Décès	Patient décédé en cours de traitement, quelle qu'en soit la raison.
Abandon du traitement	Malade ayant interrompu son traitement pendant deux mois consécutifs ou davantage.
Transfert	Patient transféré dans une autre unité ayant un système d'enregistrement et de notification différent et pour lequel on ignore le résultat du traitement.

^a Le succès d'un traitement est indiqué par la somme des patients guéris et de ceux qui ont achevé le traitement.

^b Egalement, un patient donnant initialement des frottis négatifs avant le début du traitement et dont les frottis d'expectoration sont devenus positifs à la fin de la phase initiale du traitement.

7.8 Analyse par cohorte du résultat du traitement chez les cas de TB pulmonaire à frottis positif

Une cohorte est constituée par tous les patients diagnostiqués et enregistrés pour le traitement pendant une période donnée (en général 3 mois). L'évaluation des résultats thérapeutiques chez les nouveaux cas à frottis positif sert d'indicateur principal de la qualité d'un programme. On peut aussi analyser, dans des cohortes distinctes, les résultats pour d'autres patients (en retraitement, cas de TB pulmonaire à frottis négatif, cas de TB extra-pulmonaire, etc.).

L'analyse par cohorte est le principal instrument de gestion pour évaluer l'efficacité d'un programme de lutte antituberculeuse. Elle permet d'identifier les problèmes et le PNLT peut alors prendre des mesures appropriées pour les surmonter et améliorer ses performances. L'évaluation des résultats du traitement et des tendances doit se faire aux niveaux périphérique, districtal, régional et national si l'on veut pouvoir prendre des mesures correctives.

Le responsable des services antituberculeux du district doit faire une analyse par cohorte des résultats thérapeutiques tous les 3 mois et à la fin de chaque année. Une cohorte type comprend tous les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif enregistrés au cours d'un trimestre (du 1^{er} janvier au 31 mars, du 1^{er} avril au 30 juin, du 1^{er} juillet au 30 septembre et du 1^{er} octobre au 31 décembre). Les nouveaux patients et les malades précédemment traités (rechutes, retours après abandon, échecs) doivent être analysés dans des cohortes distinctes car leurs caractéristiques et les résultats escomptés sont différents. L'évaluation du résultat en fin de traitement a lieu trois mois après que tous les patients de la cohorte ont eu le temps d'achever leur chimiothérapie.

L'information ainsi recueillie est transmise dans des rapports trimestriels. Les rapports trimestriels des districts sur les résultats du traitement sont adressés au niveau régional. Le responsable régional des services antituberculeux vérifie que les rapports des districts sont exacts, complets et cohérents, fait une compilation des analyses par cohorte de tous les cas de TB à frottis positif de la région, et envoie son rapport à l'unité centrale du PNLT. Celle-ci fait une compilation des rapports sur les analyses par cohorte des cas de TB à frottis positifs enregistrés sur le plan national et renvoie cette information au personnel du programme.

7.8.1 Analyse par cohorte des résultats du traitement chez les cas de TB chroniques et multi-résistants

L'évaluation des résultats chez les cas de TB chronique et multirésistante nécessite une analyse par cohorte spéciale. Celle-ci est faite à la fin du traitement (du 21^e au 24^e mois) et 6 mois plus tard, au 30^e mois. Il faut alors analyser au moins deux sous-cohortes :

- les patients traités avec un schéma normalisé de la catégorie IV, conformément aux procédures nationales ;
- les patients traités avec des schémas individualisés de la catégorie IV, en fonction des anti-biogrammes.

7.9 Suivi des patients pour la détection des effets indésirables graves des médicaments antituberculeux

Même si la plupart des patients achèvent leur traitement sans éprouver d'effets secondaires graves, il arrive que des réactions indésirables se produisent dans un petit nombre de cas. Le suivi clinique est donc indispensable pour les détecter rapidement et les prendre en charge convenablement. Toutefois, il n'est pas nécessaire de procéder à des examens de laboratoire systématiques.

Le personnel soignant peut surveiller l'apparition des réactions indésirables en apprenant au malade à reconnaître les symptômes courants des effets secondaires, en lui demandant de les signaler s'ils se produisent et en l'interrogeant lorsqu'il vient chercher ses médicaments.

7.10 Prévention des effets indésirables des médicaments

Le personnel soignant peut prévenir certains effets secondaires, comme la neuropathie périphérique causée par l'isoniazide. Celle-ci se manifeste habituellement par un engourdissement, des picotements ou une sensation de brûlure au niveau des pieds et survient plus souvent chez la femme enceinte et en présence des affections suivantes : infection à VIH, abus

d'alcool, malnutrition, diabète, maladie hépatite chronique . Tous ces patients doivent prendre préventivement 10 mg par jour de pyridoxine en même temps que les antituberculeux.

7.11 **Effets indésirables des antituberculeux**

L'annexe 2 décrit les effets indésirables des antituberculeux essentiels et l'annexe 3, ceux des médicaments de réserve. Le tableau 7.2 indique comment traiter en fonction des symptômes les effets secondaires les plus courants des médicaments antituberculeux essentiels. Ces effets peuvent être mineurs ou graves. Le malade qui présente des effets secondaires mineurs doit en général poursuivre le traitement antituberculeux, parfois en réduisant les doses, et on lui administre parallèlement un traitement symptomatique. Lorsqu'il s'agit d'un effet indésirable grave, on arrête le traitement ou la prise du médicament incriminé. La prise en charge ultérieure dépend de la nature de l'effet secondaire. Les malades souffrant de réactions indésirables graves doivent être hospitalisés.

Tableau 7.2 Prise en charge symptomatique des effets secondaires des antituberculeux^a

EFFETS SECONDAIRES	MEDICAMENT(S) PRESUME(S) RESPONSABLE(S)	PRISE EN CHARGE
Mineurs		Poursuivre le traitement, Vérifier la posologie
Anorexie, nausée, douleurs abdominales	Pyrazinamide, Rifampicine	Faire prendre le traitement avec un repas léger ou juste avant le coucher
Douleurs articulaires	Pyrazinamide	Aspirine
Sensation de brûlure aux pieds	Isoniazide	Pyridoxine : 100 mg par jour
Urines rouge-orangées	Rifampicine	Rassurer le malade. Il convient de le prévenir au départ que cette réaction est fréquente et normale.
Graves		Arrêter le ou les médicament(s) responsable(s)
Démangeaisons, éruption cutanée	Thioacétazone (S, H, R, Z)	Arrêter les médicaments antituberculeux (<i>voir ci-dessous</i>)
Surdité (si pas de cérumen à l'otoscopie)	Streptomycine	Arrêter la streptomycine, donner l'éthambutol
Vertiges (et nystagmus)	Streptomycine	Arrêter la streptomycine, donner l'éthambutol
Ictère (à l'exclusion d'autres causes), hépatite	Isoniazide, Pyrazinamide, Rifampicine	Arrêter les médicaments antituberculeux (<i>voir ci-dessous</i>)
Etats confusionnels (suspicion d'insuffisance hépatique aiguë d'origine médicamenteuse si un ictère est présent)	La plupart des médicaments antituberculeux	Arrêter les médicaments antituberculeux. Faire en urgence les tests de la fonction hépatique et le temps de prothrombine
Troubles visuels (à l'exclusion d'autres causes)	Ethambutol	Arrêter l'éthambutol
Choc, purpura, insuffisance rénale aiguë	Rifampicine	Arrêter la rifampicine

^a Les effets secondaires des médicaments de réserve sont décrits en détail dans *Lignes directrices relatives à la mise en place des projets pilotes "DOTS-Plus" pour la prise en charge de la tuberculose à bacilles multirésistants [TB-MR]*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2000 (document WHO/CDS/TB/2000.279).

7.12 Prise en charge des réactions cutanées

La marche à suivre dépend de la prise éventuelle de thioacétazone.

Le schéma thérapeutique comporte de la thioacétazone

Si un prurit apparaît chez le patient, avec ou sans éruption cutanée, et s'il n'y a pas d'autre cause évidente (par exemple la gale), le traitement antituberculeux doit être arrêté immédiatement. Si l'éruption cutanée est grave, ou s'il y a atteinte des muqueuses ou hypotension, le patient sera perfusé et on lui administrera éventuellement des corticostéroïdes. Le traitement ne pourra reprendre que lorsque la réaction cutanée aura complètement disparu et on remplacera alors la thioacétazone par l'éthambutol. On ne doit jamais redonner de la thioacétazone à un malade qui a fait une réaction à ce médicament.

Le schéma thérapeutique ne comporte pas de thioacétazone

Si le malade a un prurit et en l'absence d'autre cause évidente (comme la gale), la méthode recommandée consiste à essayer un traitement symptomatique avec des antihistaminiques, à rassurer le patient tout en évitant le dessèchement de la peau, à lui faire poursuivre le traitement antituberculeux et à le garder sous observation. En cas d'éruption cutanée, il faut arrêter tous les antituberculeux. Une fois cette réaction disparue, on reprend le traitement mais le problème est de savoir sous quelle forme car on ne sait pas exactement quel médicament est responsable de la réaction.

Pour identifier celui-ci, on va administrer des doses d'épreuve des médicaments utilisés. On commence par l'antituberculeux le moins susceptible de produire l'effet indésirable (à savoir l'isoniazide) et l'on en administre une dose d'épreuve faible car s'il y a réaction, elle ne sera pas aussi grave qu'avec la dose complète. On augmente ensuite graduellement la posologie sur trois jours, puis on poursuit le processus en ajoutant un médicament à chaque fois. Toute réaction lors de l'addition d'un médicament désigne ce dernier comme le responsable de l'effet indésirable. Rien ne permet de supposer que cette méthode d'épreuve puisse susciter une résistance bacillaire. Si le médicament responsable est le pyrazinamide, l'éthambutol ou la streptomycine, on reprend le traitement sans ce produit et on le remplace, si possible, par un autre. Il arrive que l'on doive alors prolonger le schéma thérapeutique : cela allonge la durée totale du traitement mais diminue le risque de récurrence.

Pour de plus amples détails, le lecteur est invité à consulter l'ouvrage suivant : *Clinical tuberculosis*¹.

7.13 Prise en charge de l'hépatite médicamenteuse

Il existe un risque de lésions hépatiques avec la plupart des médicaments antituberculeux, mais l'isoniazide, le pyrazinamide et la rifampicine en sont le plus fréquemment responsables, l'éthambutol, rarement. Les hépatites survenant en cours de traitement peuvent être dues à d'autres causes qu'il importe d'éliminer avant de décider de l'origine médicamenteuse. Une fois le diagnostic posé, on interrompt le traitement jusqu'à ce que les tests de la fonction hépatique indiquent un retour à la normale. Quand il est impossible de pratiquer ces analyses, il est conseillé d'attendre deux semaines après la disparition de l'ictère pour reprendre le traitement antituberculeux. Un ictère asymptomatique sans signe d'hépatite sera probablement dû à la rifampicine. Lorsque le problème hépatique a disparu, on réintroduit les mêmes médicaments dans le schéma à raison d'un à la fois. Toutefois, si l'hépatite a provoqué un ictère clinique, il est conseillé d'éviter le pyrazinamide. En pareil cas, le schéma thérapeutique proposé est le suivant : phase initiale de 2 mois avec la prise quotidienne de streptomycine, d'isoniazide et d'éthambutol, suivie d'une phase d'entretien de 10 mois avec l'isoniazide et l'éthambutol (2 SHE/10 HE). Un malade atteint d'une tuberculose grave et souffrant

¹ Crofton J, Horne N, Miller F. *Clinical tuberculosis*, 2^e édition, Londres, Macmillan Educational Limited, 1999.

d'hépatite médicamenteuse risque de mourir s'il ne reçoit pas de traitement antituberculeux. Dans ce cas, on administre deux des médicaments les moins hépatotoxiques, la streptomycine et l'éthambutol, et lorsque l'hépatite est terminée, on reprend le traitement habituel.

Lectures complémentaires

Pio A, Chaulet P. Tuberculosis Handbook, seconde édition, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (document WHO/CDS/TB/2003.320).

8 LA TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT

8.1 Objectifs du chapitre

Le présent chapitre décrit l'épidémiologie, le tableau clinique et la prise en charge de la tuberculose chez l'enfant.

8.2 Epidémiologie

Les enfants qui contractent une tuberculose ont généralement été infectés par un adulte ou un enfant plus âgé ayant une TBP à frottis positif, et il s'agit fréquemment d'un autre membre de la famille. Plus rarement, ils peuvent avoir été contaminés par un contact avec un cas à frottis négatif (souvent à culture positive). Le meilleur moyen de prévenir la TB chez l'enfant consiste donc à identifier et à traiter correctement les malades contagieux. Les notifications de cas de tuberculose infantile représentent généralement 6 à 20% de l'ensemble des cas de TB enregistrés par un PNLT. Les enfants peuvent contracter la tuberculose à n'importe quel âge, mais plus couramment entre 1 et 4 ans. La fréquence de la tuberculose infantile dépend de l'intensité de l'épidémie, de la pyramide des âges dans la population, des moyens de diagnostic disponibles et de la recherche systématique des contacts. Le rapport TBP/TBEP chez l'enfant se situe généralement aux alentours de 1/3 mais il varie en fonction de facteurs tels que l'âge, la possibilité d'examiner les contacts et, éventuellement, des facteurs génétiques.

Les enfants peuvent aussi être infectés par *Mycobacterium bovis* en buvant du lait non traité de vaches infectées. Ils présentent alors souvent une adénopathie cervicale tuberculeuse ou une TB intestinale, mais ils peuvent aussi développer une TBP ou une tuberculose miliaire.

Le risque d'infection chez l'enfant dépend du degré d'exposition à des gouttelettes infectieuses. Si, par exemple, une mère a une TBP à frottis positif, son nourrisson est exposé à un sérieux danger de contamination car, en raison de ses contacts étroits avec elle, il risque davantage d'inhaler un grand nombre de gouttelettes infectieuses. Plus l'exposition à une infection est importante et plus grand est le risque de contracter la maladie.

Toutefois, la majorité des enfants contaminés ne développent pas la maladie au cours de l'enfance. Le seul signe de contamination peut être une réaction positive au test tuberculinique. C'est peu après l'infection que le risque de développer la maladie est le plus élevé et il diminue ensuite progressivement. Les nourrissons et les jeunes enfants de moins de 5 ans sont particulièrement vulnérables. Si un enfant infecté développe la maladie, on va le plus souvent observer des symptômes dans l'année qui suit l'infection. Chez les nourrissons notamment, le délai entre l'infection et la maladie peut ne pas dépasser 6 à 8 semaines. Diverses affections immunosuppressives peuvent faciliter le passage de l'infection à la maladie tuberculeuse, notamment l'infection à VIH, la rougeole, la coqueluche et la malnutrition protéino-énergétique. Ces affections sont aussi plus fréquentes chez le nourrisson et le jeune enfant.

8.3 Tableau clinique et diagnostic

Le type de TB le plus fréquent chez l'enfant est la TBEP, principalement intrathoracique. Les formes courantes de TBEP chez l'enfant sont l'adénopathie tuberculeuse, la méningite tuberculeuse, les épanchements (pleural, péricardique et péritonéal) dus à la tuberculose, et la TB de la colonne vertébrale. Le diagnostic de la TB de l'appareil respiratoire est difficile à poser chez l'enfant en raison d'une confusion possible entre l'infection primaire (souvent sans lé-

sions pulmonaires évidentes) et la TBP. Cette dernière est généralement à frottis négatif car de nombreux enfants ont une TBP primaire plutôt qu'une réactivation (cavitaire) et parce que la majorité de ceux qui sont atteints d'une TBP sont trop jeunes pour produire des expectorations salivaires pour l'examen microscopique des frottis. La TBP à frottis positif est généralement diagnostiquée chez les enfants d'âge scolaire. La prévalence de la TBP est généralement faible entre 5 et 12 ans, puis elle augmente légèrement de nouveau au cours de l'adolescence, période où elle ressemble davantage à la forme adulte (cavitaire).

Le tableau clinique de la TB chez l'enfant est le suivant :

- **Primo-infection tuberculeuse¹**
 - On observe souvent une **adénopathie unilatérale**, hilare ou médiastinale, sans anomalies du poumon à la radiographie (pas d'atteinte parenchymateuse évidente). Ce sont les manifestations cliniques les plus fréquentes (70 à 80% des cas) ; on classe alors la maladie comme une TBEP et on applique un traitement de la catégorie III.
 - On se trouve parfois en présence d'un « **complexe primaire** » **type** associant une adénopathie hilare ou médiastinale à une petite opacité du poumon d'un diamètre de 3 à 10 mm (« lésion primaire »). Ce cas est moins fréquent (20% du total, généralement chez les enfants de moins de 5 ans). Il est classé comme un cas de TBP et nécessite un traitement de la catégorie III.
 - Il arrive rarement que l'on constate **une opacité lobaire ou segmentaire** du poumon, associée à une adénopathie unilatérale du même côté. Un cas de TBP avec une atteinte parenchymateuse importante appelle un traitement de la catégorie I. Lorsque la compression bronchique entraîne une atelectasie, l'adjonction de corticostéroïdes à la chimiothérapie peut être utile. La cavitation d'une lésion primaire du poumon est exceptionnelle chez l'enfant et doit être classée comme une TBP, souvent à frottis positif.
- **La TB disséminée aiguë post-primaire** (souvent chez des enfants de moins de 5 ans) est une TB miliaire avec ou sans méningite. A classer comme une TB extrapulmonaire grave, elle doit recevoir un traitement de la catégorie I.
- **La TBP post-primaire** (généralement chez les enfants de plus de 10 ans) : non cavitaire à frottis négatif ou cavitaire à frottis positif. Traitement de la catégorie I.
- **La TBEP post-primaire** : Catégorie I ou III.

8.3.1 Méthodes de diagnostic

Le diagnostic de la TBP est difficile à poser chez les enfants de moins de 6-8 ans, notamment lorsque les ressources sont limitées. Les éléments importants à prendre en considération sont les suivants :

- Contact avec un cas de TBP à frottis positif ;
- Symptômes respiratoires durant plus de 2 à 3 semaines et ne répondant pas aux antibiotiques à large spectre ;
- Perte de poids ou développement insuffisant ;

¹ La primo-infection symptomatique est rarement observée avec une radiographie normale ; le diagnostic est plus souvent basé sur des signes cliniques tels que l'érythème noueux et la kératoconjunctivite phlycténulaire.

- Réaction positive à la dose standard de tuberculine (2 unités de RT23 ou 5 unités de PPD-S) ; 10 mm ou plus chez les enfants non vaccinés, 15 mm ou plus chez les enfants vaccinés au BCG ; toutefois, en cas de TB grave et/ou d'immunosuppression avancée, le test tuberculinique peut être négatif chez des personnes infectées.

Il n'existe aucun signe clinique spécifique permettant de poser un diagnostic de TBP. Ceux que l'on observe peuvent en effet être dus à d'autres maladies comme l'asthme, la bronchectasie (dilatation des bronches), la coqueluche, l'inhalation d'un corps étranger ou une cardiopathie. L'indispensable radiographie pulmonaire permet rarement de faire des observations spécifiques et en aucun cas de poser le diagnostic. Les infiltrats des lobes supérieurs et moyens sont relativement fréquents mais les maladies cavitaires sont rares. L'utilité du test tuberculinique et de la radiographie pulmonaire est encore plus discutable chez les enfants malnutris ou infectés par le VIH : or, ce sont là des affections courantes qu'il faut souvent différencier de la TB. Toutefois, les observations radiographiques et cliniques évoquant la TB deviennent plus spécifiques quand il a été établi que l'enfant a été en contact étroit avec un cas diagnostiqué de TBP, surtout si ce dernier a donné des frottis positifs.

Il convient de mettre particulièrement l'accent sur l'importance d'antécédents de contacts positifs. En effet, ces derniers augmentent la probabilité d'une TB chez l'enfant. Ils peuvent aussi conduire à identifier un cas infectieux non diagnostiqué précédemment. L'anamnèse doit donc comporter des renseignements précis sur tout symptôme, notamment les toux, observés chez des membres du ménage encore en vie ou récemment décédés.

La microscopie des frottis d'expectoration est le test habituel couramment pratiqué pour les adultes et les grands enfants chez qui l'on soupçonne une TBP, mais elle n'est pas utilisable pour la plupart des jeunes enfants qui, en général, avalent leurs expectorations. D'autres méthodes de collecte des échantillons, comme le lavage d'estomac, sont plus délicates à mettre en œuvre en routine pour le diagnostic, moins sensibles et, d'une manière générale, inutiles à moins que l'on ne dispose de laboratoires pour la mise en culture de *M. tuberculosis*. Il en résulte que la confirmation bactériologique n'est généralement pas possible et que le diagnostic de la TBP chez l'enfant n'est souvent qu'une présomption. Des systèmes de notation ont été conçus pour le dépistage et le diagnostic, mais leur évaluation est difficile en l'absence d'une « règle d'or ». Ils risquent même d'être encore moins fiables dans les régions où la malnutrition et l'infection à VIH sont fréquentes chez les enfants. Le traitement d'essai ne doit pas servir de méthode de diagnostic.

Le diagnostic de la TBEP chez l'enfant est généralement plus facile en raison de la présence de signes cliniques caractéristiques (par exemple, déformations de la colonne vertébrale, scrofule ou ascites indolores) et, plus rarement, de confirmations obtenues par l'examen microscopique de prélèvements (par exemple, liquide céphalo-rachidien, liquide pleural, ascite, aspirations des ganglions lymphatiques ou biopsies).

8.3.2 Test tuberculinique cutané

S'il est positif, le test tuberculinique n'indique pas la présence d'une tuberculose ni son étendue, mais seulement une infection. Chez un enfant qui n'a pas encore reçu le

BCG, le test tuberculinique est défini comme « positif » lorsque le diamètre de l'induration cutanée est égal ou supérieur à 10 mm. Chez un enfant qui a reçu le BCG, une induration de 10-14 mm peut être due à la vaccination ou à une infection tuberculeuse. Un résultat négatif n'autorise pas à exclure l'éventualité d'une infection tuberculeuse et une certaine induration, de 5 à 14 mm par exemple, peut étayer le diagnostic de tuberculose suggéré par les signes cliniques et les antécédents de contacts. Le test tuberculinique risque davantage de ne pas être positif chez un enfant tuberculeux qui souffre de malnutrition sévère, d'une infection à VIH ou de TB disséminée comme la forme miliaire ou la méningite tuberculeuse.

8.3.3 Effets du VIH sur le diagnostic de la TB chez l'enfant

Le VIH complique le diagnostic et la prise en charge de la TB chez l'enfant pour les raisons suivantes :

- d'autres maladies liées au VIH, comme la pneumopathie lymphoïde interstitielle, peuvent être cliniquement similaires à une TBP ou à une TB miliaire ;
- l'interprétation des résultats du test tuberculinique cutané est moins fiable ;
- alors que la co-infection par le bacille tuberculeux et le VIH est fréquente chez l'adulte, des antécédents de contact positif sont moins probants si le contact est le parent de l'enfant, car ce dernier risque alors d'avoir contracté l'une ou l'autre des maladies, ou les deux.
- des enfants tuberculeux ayant une infection à VIH avancée risquent de ne pas bien répondre au traitement de la TB.

Le test de dépistage du VIH peut être utile, surtout si le résultat est négatif car il rend alors plus vraisemblable le diagnostic de tuberculose, mais un résultat positif ne permet manifestement pas d'exclure l'éventualité de la TB.

8.4 Prise en charge de la TB chez l'enfant

La stratégie DOTS s'applique à tous les cas de tuberculose, y compris les enfants. On obtient des taux de succès élevés (plus de 95%) chez des enfants ayant une TBP et des formes de TBEP moins graves comme l'adénopathie tuberculeuse. La thioacétazone peut provoquer des réactions graves, voire souvent fatales, chez les enfants infectés par le VIH et ne doit donc pas être utilisée dans les régions d'endémie du VIH. On l'a remplacée par l'éthambutol. On peut évidemment hésiter à administrer ce dernier à des enfants trop jeunes pour pouvoir signaler précocement une détérioration de leur vision, mais il n'en a pas moins été utilisé sans dommage chez des nourrissons et des jeunes enfants aux posologies recommandées.

Les schémas thérapeutiques et les posologies recommandés pour le traitement de la TB chez l'enfant sont les mêmes que chez l'adulte (voir le chapitre 4 et le tableau 8.1) ; cette uniformité vise à réduire les risques de confusion et à améliorer le niveau général d'observance – ce qui est important du point de vue d'un PNLT. Il y a néanmoins d'importantes différences entre les enfants et les adultes qui peuvent influencer le choix des médicaments et leur posologie. Les doses recommandées sont en effet basées sur des recherches faites chez des adultes : or, le métabolisme des médicaments varie avec l'âge. On n'a jamais étudié chez l'enfant l'efficacité de EH en phase d'entretien alors que celle de RH est démontrée. La méningite tuberculeuse provoque

une mortalité élevée et laisse fréquemment des séquelles durables. Pour y parer, un diagnostic et un traitement rapides sont les méthodes les plus efficaces. Chez l'enfant atteint de méningite tuberculeuse, on utilisera la streptomycine ou l'éthionamide au lieu de l'éthambutol car ce dernier ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Les corticoïdes sont parfois utiles pour traiter la méningite tuberculeuse ou l'opacité lobaire ou segmentaire due à une adénopathie.

Les posologies par kilogramme sont les mêmes chez l'enfant que chez l'adulte (voir la section 4.3 et le tableau 4.1).

Tableau 8.1 Schémas thérapeutiques recommandés pour le traitement de la TB chez l'enfant

TABLEAU CLINIQUE	CATEGORIE ET SCHEMA THERAPEUTIQUE
TBP à frottis positif TB à frottis négatif avec atteinte parenchymateuse importante (TB miliaire aiguë, opacité segmentaire/lobaire) TBEP sévère (TB disséminée aiguë, TB abdominale, de la colonne vertébrale et péricardique)	Catégorie I 2 RHZE/4 RH quotidiennement ou 3 fois par semaine
Méningite tuberculeuse	Catégorie I 2 RHZS/4 RH
TBP à frottis négatif TBEP de moindre sévérité (adénite tuberculeuse, adénopathie médiastinale)	Catégorie III 2 RHZ/4 RH quotidiennement ou 3 fois par semaine

8.5 Prise en charge des enfants en contact avec des adultes contagieux

Il est recommandé de rechercher activement les enfants en contact dans leur foyer avec des cas de TBP à frottis positif. Il serait bon que le dépistage comporte au minimum une anamnèse complète, un examen clinique, un test tuberculinique, une radiographie pulmonaire et un test VIH. On soigne ensuite ceux chez qui la TB a été diagnostiquée. A ceux de moins de 5 ans qui sont en bonne santé, on donnera un traitement prophylactique (isoniazide, à raison de 5 mg/kg par jour) qui réduira considérablement le risque pour eux de développer une tuberculose. Les enfants allaités par une mère ayant une TB à frottis positif sont le groupe auquel il importe le plus d'administrer un traitement préventif. La prophylaxie doit durer au moins 6 mois et nécessite un suivi régulier (par exemple tous les 2 mois). Les enfants de plus de 5 ans qui sont en bonne santé n'ont pas besoin de prophylaxie, le suivi clinique suffisant alors.

Des enfants peuvent aussi être infectés par des cas de TBP à frottis négatif, mais la transmission étant moins fréquente, la recherche des contacts n'est pas systématiquement recommandée.

Lectures complémentaires

- Chaulet P et al. Childhood tuberculosis, still with us. In: *Children in the Tropics*, 1992, numéro spécial n° 196–197, 82 pages. Ed. International Children's Centre, Paris
- Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *American Journal of Epidemiology*, 1974, 99:131–138.
- Donald PR, Fourie PB, Grange JM, eds. *Tuberculosis in childhood*. Pretoria, JL van Schaik Publishers, 1999.
- Graham SM, Coulter JBS, Gilks CF. Pulmonary disease in HIV-infected African children. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5(1):12–23.
- Graham SM et al. Ethambutol usage in tuberculosis: time to reconsider? *Archives of Disease in Childhood*, 1998, 79:274–278.
- Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the International Union of Tuberculosis*, 1975, 50:90–106.
- Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trébucq A. *Prise en charge de la tuberculose. Guide pour les pays à faibles revenus, cinquième édition*. Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires, Paris: 2000.
- Miller FJW. *Tuberculosis in children*. New Delhi, Churchill-Livingstone, 1986.
- Osborne CM. The challenge of diagnosing childhood tuberculosis in a developing country. *Archives of disease in Childhood*, 1995, 72:369–374.
- Pons G, Gendrel D, Grosset J. *Les médicaments de la tuberculose de l'enfant*. Paris, Springer-Verlag, 1999.
- Schaaf HS et al. Respiratory tuberculosis in childhood: the diagnostic value of clinical features and special investigations. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1995, 14:189–194.
- Trébucq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. *International journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1(1):12–15.

9 APPROVISIONNEMENT ET UTILISATION DES MEDICAMENTS ANTITUBERCULEUX

9.1 Objectifs du chapitre

Pour tout PNLT, la fourniture régulière et l'utilisation correcte des médicaments anti-tuberculeux conditionnent le succès. Les administrateurs ont donc pour tâche essentielle de veiller à ce que tous les cas de tuberculose dépistés et enregistrés reçoivent toujours la chimiothérapie complète. Le présent chapitre décrit comment ils peuvent garantir un approvisionnement régulier en médicaments antituberculeux et une utilisation appropriée de ces produits.

9.2 Cycle logistique des médicaments

Pour réaliser cet objectif, il convient de suivre chacune des étapes du cycle logistique ci-après (figure 9.1). La dernière étape, qui est aussi la plus cruciale, à savoir la prise régulière et complète de la médication convenant au patient, est traitée dans les chapitres 4, 5 et 6. Le contrôle des résultats fait l'objet du chapitre 7.

Figure 9.1 Cycle logistique des médicaments

Assurance qualité	Choix Quantification Financement	Assurance qualité
Utilisation Information de l'utilisateur et du consommateur	Gestion des stocks	Achat Appel d'offres Commandes Contrôle de qualité
Assurance qualité	Distribution Stockage Reconditionnement Transport	Assurance qualité

9.3 Choix des bonnes formulations

Le choix des formulations pour les médicaments antituberculeux essentiels est l'une des principales fonctions des responsables des programmes nationaux et peut nécessiter l'aide de consultants. Il a pour objet :

- de faciliter la prescription d'une chimiothérapie normalisée
- d'obtenir de meilleurs prix d'achat en limitant le nombre des formulations
- de simplifier les approvisionnements et la gestion des stocks
- de faciliter le contrôle de la qualité.

Le choix des formulations dépend des schémas thérapeutiques adoptés par le programme national. Des traitements de brève durée (6 ou 8 mois) ont remplacé les anciens traitements de 12 à 18 mois, plus longs et moins efficaces, qui ne comprenaient pas la rifampicine.

La chimiothérapie de brève durée peut être administrée quotidiennement ou 3 fois par semaine, ce qui facilite la surveillance directe. On peut aussi l'administrer quotidiennement pendant la phase initiale du traitement puis, trois fois par semaine pendant la phase d'entretien. Dans certains pays, il existe des zones géographiques ou des groupes de patients pour lesquels on peut choisir deux sortes de chimiothérapies normalisées de brève durée : l'une à prise quotidienne et l'autre, entièrement ou partiellement intermittente.

La Liste modèle OMS des médicaments essentiels donne des formulations qui répondent très largement aux besoins de nombreux programmes nationaux, qu'il s'agisse de principes actifs isolés ou d'associations de médicaments à doses fixes (voir le tableau 4.2). Certains programmes nationaux peuvent en retenir d'autres, à condition que la biodisponibilité des composants – en particulier de la rifampicine dans les associations à doses fixes – soit bien établie.

Plusieurs associations à doses fixes de 2, 3 et 4 médicaments antituberculeux sont disponibles sur le marché. Tant l'OMS que l'Union internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (UICTMR) soulignent que ces associations ne sont pleinement efficaces que si elles contiennent la bonne dose de chacun des médicaments prescrits et si chaque composant est entièrement absorbé. Or, le dosage ou l'absorption laissant parfois à désirer, elles recommandent de limiter l'utilisation des associations à doses fixes à celles dont la biodisponibilité a été démontrée par des laboratoires indépendants des fabricants.

Les associations à doses fixes de 2, 3 ou 4 médicaments présentent l'avantage essentiel d'éviter la monothérapie (utilisation d'un seul médicament) et divers autres avantages pratiques : éviter les erreurs de prescription et de dosage, simplifier la normalisation des schémas thérapeutiques, faciliter l'information des patients et du personnel soignant ainsi que l'acceptation et l'observance du traitement par les patients, empêcher que des ruptures de stocks ne se produisent pour un des médicaments, améliorer la gestion et la distribution et simplifier l'évaluation des besoins par les responsables du programme. L'utilisation d'associations à doses fixes d'isoniazide et de rifampicine est essentielle pour réduire le risque d'une monothérapie avec l'un de ces principes actifs et celle d'associations d'isoniazide et d'éthambutol l'est d'autant plus que ces deux médicaments sont auto-administrés au cours de la deuxième phase du traitement.

Le recours aux associations à doses fixes ne dispense pas de l'obligation d'acheter et de stocker des quantités limitées de principes actifs isolés pour les traitements individualisés administrés aux personnes chez qui existe un risque de toxicité ou qui ont des besoins particuliers.

Quelles que soient les formulations retenues, l'administrateur du PNLT doit veiller à ce qu'elles figurent dans la liste nationale des médicaments essentiels.

9.4 Choix du conditionnement

Au cours des dernières années, le choix du conditionnement des antituberculeux est devenu un facteur essentiel du succès d'un programme sur le terrain.

Les médicaments (isolés ou en association) sont livrés en paquets de 500, 1000 ou 10 000 comprimés, ce qui présente l'avantage de réduire les coûts mais l'inconvénient d'imposer une manipulation au moment de les distribuer aux patients : il faut alors compter les comprimés à la main – pas toujours dans de bonnes conditions d'hygiène – et les disposer dans des sachets en papier ou en plastique. Il y a un plus grand risque d'erreurs et la lumière, la chaleur ou l'humidité peuvent détériorer les principes actifs. Les comprimés peuvent aussi être fournis séparément sous plaquettes ou bandes thermoformées (blisters). A condition que le plastique ou l'aluminium utilisé pour le conditionnement soient de bonne qualité, les médicaments sont alors mieux protégés et conservés.

Le choix du conditionnement peut influencer sur le système de distribution qui doit être adapté aux caractéristiques de chaque pays (densité de population, couverture sanitaire et compétences des agents de santé chargés de la distribution).

Les plaquettes thermoformées contenant une provision quotidienne ou hebdomadaire de médicaments (isolés ou en association) constituent une forme de conditionnement très pratique, notamment pendant la phase initiale du traitement. Les bandes contenant l'association de médicaments nécessaire pour une semaine ou un mois de traitement sont pratiques pendant la phase d'entretien.

Dans certains pays, on peut disposer dans un coffret tous les médicaments nécessaires pour une chimiothérapie complète en fonction du poids du patient et l'envoyer au centre de santé périphérique. Ce procédé facilite la distribution des médicaments et permet de mieux contrôler la régularité du traitement tout en évitant les ruptures de stock pour chaque patient. Les coffrets individuels peuvent aussi être préparés dans le centre de santé. Toutes ces possibilités doivent être examinées en vue de faciliter la mise en œuvre du programme dans les zones périphériques.

9.5 Détermination des quantités appropriées de médicaments (principes actifs isolés ou en association)

Décider des quantités nécessaires est une tâche encore plus complexe que le choix des médicaments. Il faut calculer ces quantités en fonction du nombre de cas notifiés l'année précédente par catégorie de traitement, des schémas thérapeutiques normalisés utilisés par le PNLT et des stocks existants et nécessaires. Il est essentiel de prévoir des stocks de réserve à chaque niveau, par exemple 3 mois au niveau du district, 3 mois au niveau provincial et 6 mois au niveau central. Des méthodes pratiques pour la quantification des besoins en médicaments sont décrites en détail dans le *Tuberculosis handbook*.¹

Si l'on utilise différentes formules, une estimation plus précise basée sur l'âge et le poids des patients s'impose. D'une manière générale, on définit au maximum 2 à 4 ca-

¹ Pio A, Chaulet P. *Tuberculosis handbook*, 2^e éd. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (document WHO/CDS/TB/2003.320).

tégories de poids pour les adultes, et l'on prend en considération la proportion d'enfants figurant parmi les malades tuberculeux.

9.6 Assurance de la qualité pour les médicaments antituberculeux

Médicalement et commercialement parlant, l'assurance et le contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques sont d'une importance cruciale. La qualité des médicaments (isolés ou en association) destinés à la lutte antituberculeuse doit être vérifiée avant l'achat et par des évaluations régulières d'échantillons aléatoires prélevés dans les lots reçus à tous les niveaux.

On a mis au point un modèle de protocole pour évaluer la biodisponibilité de la rifampicine présente dans les associations de médicaments à doses fixes. Il peut être utilisé dans des laboratoires nationaux de contrôle (s'il en existe) ou dans un réseau supranational de laboratoires agréés par l'OMS et indépendants des fabricants.

La qualité des médicaments dépend de l'application rigoureuse d'un ensemble de normes tout au long du processus de fabrication et de distribution, ce qui suppose la mise en place d'une réglementation, d'un système d'inspection et de moyens de contrôle de la qualité. Une réglementation trop laxiste ou mal appliquée entraîne l'apparition sur le marché de contrefaçons et de médicaments de mauvaise qualité.

Les programmes nationaux doivent veiller à la qualité des médicaments antituberculeux en s'assurant :

- qu'ils sont produits conformément aux bonnes pratiques de fabrication recommandées par l'OMS ;
- qu'ils sont importés avec un certificat de l'OMS (système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international) ;
- qu'en cas d'achat par appel d'offres, la commande indique les spécifications requises ;
- qu'ils sont conservés conformément aux bonnes pratiques de stockage et à la règle du PEPS.¹

9.7 Financement et achat des médicaments antituberculeux

L'amélioration des systèmes d'achat, l'accès aux informations sur les prix du marché et des commandes en grandes quantités peuvent permettre des économies considérables. Le meilleur moyen d'obtenir des médicaments de qualité pour un prix modique consiste à lancer des appels d'offres pour l'achat de grandes quantités de médicaments dans des conditionnements standards. Pour normaliser les achats de médicaments, il est indispensable d'utiliser les Dénominations communes internationales des produits pharmaceutiques.

L'annexe 5 donne le prix des médicaments antituberculeux essentiels figurant dans la liste la plus récente de « Management Sciences for Health » ainsi que le plus bas prix pouvant être obtenu par l'intermédiaire du GDF, dispositif mondial d'approvisionnement en médicaments, en 2002.

¹ Premier entré, premier sorti.

Le prix des antituberculeux a considérablement baissé au cours de ces dix dernières années de sorte que, maintenant, les médicaments nécessaires pour une chimiothérapie de brève durée (6 ou 8 mois) coûtent entre US\$ 10 et US\$ 20 pour un traitement de première intention et entre US\$ 15 et US\$ 30 pour un retraitement. Dans la plupart des pays où la prévalence de la TB est élevée, on peut garantir la disponibilité des médicaments antituberculeux essentiels et autres fournitures connexes pour moins de 10 US cents par habitant.

Les pays peuvent se procurer des médicaments antituberculeux à des prix avantageux grâce au GDF, mécanisme international destiné à faciliter l'acquisition de médicaments antituberculeux essentiels qualité en vue de l'expansion de la stratégie DOTS. Le GDF a mis en place une procédure d'achats directs permettant à des gouvernements ou organisations d'utiliser leurs propres ressources financières ou celles de donateurs pour acheter des médicaments antituberculeux de qualité à des conditions favorables. Pour de plus amples informations, consulter les sites suivants sur l'Internet:

<http://www.globaldrugfacility.org> et

http://www.stoptb.org/GDF/drugsupply/Direct_procurement_process.html.

Les pays peuvent aussi tenter d'obtenir des subventions sous forme de dons de médicaments antituberculeux en adressant une demande officielle au GDF.

Les médicaments pour le traitement individuel des cas chroniques sont beaucoup plus chers : US\$ 2000 à 6000 par patient dans les pays à revenu inférieur ou intermédiaire. Des médicaments de réserve peuvent être obtenus à des prix avantageux par l'intermédiaire de l'OMS en soumettant au Comité Feu vert un projet de prise en charge des cas chroniques. Pour plus de renseignements, consulter :

<http://www.who.int/gtb/policyrd/DOTsplus.htm>.

Les pays ou organisations qui sont en mesure de calculer leurs besoins très à l'avance peuvent faire des achats en grandes quantités et/ou passer un contrat à long terme (sur 3 ans par exemple). En groupant leurs achats entre eux ou au niveau régional, les pays et/ou organisations peuvent obtenir leurs médicaments aux prix les plus avantageux du marché mondial auprès de certains fournisseurs ou organismes d'achat.

Pour le calcul et les projections des coûts réels du programme, il importe de prendre en considération des facteurs tels que le financement, les délais de livraison, l'assurance, le mode de transport (air, mer ou terre) et les frais de manutention. Chaque pays doit en faire une analyse minutieuse : selon le pays, par exemple, le CAF¹ s'obtient en ajoutant 7 à 30 % au prix FOB². On tiendra compte en outre des taxes d'importation imposées par certains pays et du coût de la distribution à l'intérieur du pays afin d'obtenir le prix de revient réel des médicaments antituberculeux une fois délivrés aux malades, même s'ils leur sont remis gratuitement.

Avant d'émettre un ordre d'achat, il est essentiel de s'assurer de la disponibilité des fonds nécessaires (souvent en devises fortes) et de tenir compte des délais de production et de livraison ainsi que des autres ressources financières nécessaires pour la distribution et le stockage à l'intérieur du pays.

¹ coût, assurance, fret.

² free-on-board (franco à bord)

9.8 Distribution et conservation des médicaments antituberculeux

Il convient de faire particulièrement attention à la distribution et à la conservation des antituberculeux (et autres médicaments essentiels) aux niveaux périphérique et intermédiaire. Il serait bon que les distributions de stocks de médicaments de l'échelon national au niveau intermédiaire aient lieu régulièrement tous les trois mois plutôt qu'une fois par an pour mieux répartir les approvisionnements. Les facteurs suivants sont d'une importance fondamentale : conditions de conservation (température et degré d'humidité) ; gestion des entrepôts (espace suffisant pour les stocks, contrôle des dates de péremption, application de la règle du PEPS, stocks de réserve) ; conditions de manutention et de transport jusqu'aux districts ; instauration d'un système de comptabilité des médicaments à tous les niveaux de stockage et de gestion.

9.9 Usage rationnel des médicaments antituberculeux

Il est essentiel d'informer suffisamment les prescripteurs et le public pour un usage sûr et rationnel des antituberculeux. Divers moyens, à utiliser conjointement, permettent de fournir aux prescripteurs une information indépendante, fiable et objective :

- bulletin national d'informations pharmaceutiques ;
- formulaires nationaux ;
- programmes de formation et colloques d'actualisation des connaissances en médecine, en soins infirmiers et en pharmacie ;
- directives techniques sur les schémas thérapeutiques normalisés.

Au niveau du malade, on dispose de nombreux moyens d'améliorer l'usage des médicaments et l'observance du traitement : étiquetage, affiches, conditionnement sous blister et éducation des malades organisée individuellement ou en groupes dans le cadre des services de santé existants. Au cours des visites d'inspection dans les établissements de soins, le personnel du PNLT peut évaluer sur place la manière dont les antituberculeux sont administrés. L'usage rationnel de ces médicaments par les malades est favorisé par une surveillance directe de leur ingestion ainsi que par des mesures visant à éviter qu'ils ne soient détournés de leur affectation initiale pour faire l'objet d'un commerce privé. L'utilisation des antituberculeux de réserve doit être strictement interdite en dehors de quelques services spécialisés.

9.10 Rôle de l'organisme national de réglementation pharmaceutique

Dans le contexte de la politique pharmaceutique nationale, un service de réglementation pharmaceutique ou une institution similaire peut aider à rationaliser l'approvisionnement en médicaments et leur utilisation en recourant à diverses mesures :

- enregistrement et homologation des médicaments entrant sur le marché national
- contrôle de la qualité, avec étude de la biodisponibilité des médicaments essentiels (et des associations de principes actifs à dose fixe), par un laboratoire indépendant du producteur comme du fournisseur
- conditionnement et étiquetage appropriés des médicaments ;
- inspection des lieux de production et de stockage ;

- contrôle de la qualité tout au long de la chaîne de distribution de l'échelon central à l'extrême périphérie ;
- surveillance des effets secondaires ;
- surveillance des pharmacorésistances.

9.11 Conclusion

L'approvisionnement en médicaments antituberculeux et leur utilisation ne s'improvisent pas, la plupart des pays disposant d'un système général d'approvisionnement en médicaments. Lorsque cela est possible, il convient d'intégrer l'approvisionnement en médicaments antituberculeux et la formation du personnel dans le programme des médicaments essentiels et dans le système national (pour les procédures d'appel d'offres, la conservation et la distribution, les contrôles de qualité, etc.). L'efficacité et la viabilité du programme devraient y gagner.

Lectures complémentaires

Médicaments essentiels : Liste modèle de l'OMS (révisée en décembre 1999). En anglais dans : WHO Drug Information, 1999, 13(4) : 249-262

Fixed-dose combination tablets for the treatment of tuberculosis: report of an informal meeting held in Geneva, Tuesday, 27 April 1999. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999 (document WHO/CDS/CPC/TB/99.267).

Fourie B et al. Establishing the bioequivalence of rifampicin in fixed dose formulations containing isoniazid with or without pyrazinamide and/or ethambutol compared to the single drug reference preparations administered in loose combination: model protocol. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999 (document WHO/CDS/TB/99.274).

Comment élaborer et mettre en œuvre une politique pharmaceutique nationale ? 2^e éd. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002.

International drug price indicator guide. Boston, MA, Management Sciences for Health, 1998.

Quick JD et al. Managing drug supply, 2^e éd. (révisée et développée). West Hartford, CT, Kumarian Press, 1997.

Comité OMS d'experts. Principes directeurs à l'intention des petits organismes nationaux de réglementation pharmaceutique. Cinquième rapport. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1992 (OMS, Série de Rapports techniques, n°825, annexe 1).

Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. Trente-deuxième rapport, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1992 (OMS, Série de Rapports techniques, n° 823). Annexe 1 : Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques. Annexe 3 : Directives proposées pour l'application du système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international.

IUATLD/WHO Workshop. Quality assurance of fixed-dose combinations of tuberculosis medications. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 1999, 3(ii): S281–S388.

10 L'INFECTION A VIH ET LA TUBERCULOSE

10.1 Objectifs du chapitre

Le présent chapitre décrit brièvement :

- la tuberculose liée au VIH (TB/VIH) dans le contexte général de l'épidémie de tuberculose
- le VIH lié à la tuberculose dans le contexte général de l'épidémie de VIH/SIDA
- les caractéristiques de la TB liée au VIH et les effets du VIH sur le diagnostic
- l'incidence du VIH sur le traitement de la TB chez les patients infectés par le VIH
- l'incidence du VIH sur les programmes de lutte antituberculeuse
- le conseil et le dépistage volontaire
- le traitement de la TB et la thérapie antirétrovirale
- la collaboration entre les programmes antituberculeux et anti-VIH/SIDA.

10.2 TB liée au VIH dans le contexte général de l'épidémie de TB

Une infection à VIH non soignée entraîne une suppression progressive de l'immunité et une vulnérabilité accrue aux infections, dont la tuberculose. Le VIH entretient l'épidémie de tuberculose en favorisant l'évolution d'une infection à *M. tuberculosis* récente et latente vers la maladie évolutive. Il accroît aussi le taux de récurrence de la TB. L'augmentation constante du nombre de cas de TB chez les personnes qui vivent avec le VIH/SIDA fait courir à l'ensemble de la communauté un risque accru de transmission de la tuberculose. Si les personnes atteintes d'une co-infection TB/VIH ne représentent qu'une faible proportion des deux milliards infectées par le bacille tuberculeux, elles sont particulièrement exposées au risque de développer la maladie. En effet, celle-ci se déclare probablement chez la moitié des membres de ce petit groupe.

10.3 TB liée au VIH dans le contexte général de l'épidémie de VIH/SIDA

Avec 95% de l'ensemble des cas, les pays en développement supportent l'essentiel de la charge mondiale du VIH. Sur un total mondial de 36,1 millions de personnes vivant avec le VIH/SIDA à la fin de l'an 2000, 25,3 millions (70,1%) se trouvaient en Afrique subsaharienne et 5,8 millions (16,1%) en Asie du Sud-Est. Dans les populations où la prévalence du VIH est élevée, la tuberculose est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité.

On estime qu'un tiers des 36,1 millions de personnes qui vivaient avec le VIH/SIDA à la fin de l'an 2000 dans le monde avaient une co-infection VIH/*M. tuberculosis*. Etant donné que 68 % des personnes co-infectées se trouvent en Afrique subsaharienne, cette région supporte également l'essentiel de la charge de l'épidémie mondiale de TB liée au VIH. Toutefois, avec 22 % des cas de co-infection et une population supérieure, l'Asie du Sud-Est supporte, elle aussi, une part considérable – et croissante – de cette charge.

10.4 Caractéristiques de la TB liée au VIH et effets du VIH sur le diagnostic

A mesure que l'infection à VIH progresse, on observe une diminution et une altération des lymphocytes CD4. Le système immunitaire devient alors moins apte à enrayer la

multiplication et l'extension locale de *M. tuberculosis* et les formes disséminées et extrapulmonaires de la maladie sont plus courantes.

10.4.1 La tuberculose pulmonaire chez l'adulte

Même chez les patients infectés par le VIH, la TB pulmonaire reste la forme de tuberculose la plus courante. Ses manifestations dépendent du degré d'immunosuppression. Le tableau 10.1 montre les différences que l'on observe fréquemment au niveau de l'aspect clinique, des frottis d'expectoration et de la radiographie pulmonaire en fonction du stade, précoce ou tardif, de l'infection à VIH.

Tableau 10.1 Différences entre les TB liées à une infection à VIH récente ou ancienne

CARACTERISTIQUES DE LA TB PULMONAIRE	STADE DE L'INFECTION A VIH	
	PRECOCE	TARDIF
Tableau clinique	Ressemble souvent à une TBP post-primaire	Ressemble souvent à une TBP primaire
Frottis d'expectoration	Souvent positif	Souvent négatif
Radiographie pulmonaire	Cavités fréquentes (la radio peut aussi être normale)	Souvent, infiltrations sans cavités (la radio peut aussi être normale)

La co-épidémie de TB/VIH a entraîné une augmentation du nombre des cas notifiés de TB pulmonaire à frottis négatif. On ne dispose pas d'un test largement disponible qui soit la « référence absolue » en matière de diagnostic de la TBP à frottis négatif et il est souvent difficile de distinguer ces cas d'autres affections pulmonaires liées au VIH, de sorte que l'on ne peut pas évaluer avec précision dans quelle mesure cette forme de TB est surdiagnostiquée. Pour diagnostiquer la TB pulmonaire à frottis négatif avec un maximum d'exactitude, il importe donc de suivre aussi étroitement que possible les recommandations concernant le diagnostic **et de veiller à la bonne qualité de l'examen microscopique des frottis d'expectoration.**

10.4.2 La tuberculose extrapulmonaire chez l'adulte

Les formes les plus courantes sont les suivantes : épanchement pleural, lymphadénite (tuberculose ganglionnaire), tuberculose péricardique et méningée, et tuberculose hémato-gène (disséminée)/miliaire.

10.4.3 La tuberculose chez l'enfant

Chez l'enfant, la forme la plus courante est la TB extrapulmonaire (principalement intrathoracique). La TB pulmonaire est généralement à frottis négatif. Comme chez l'adulte, l'évolution naturelle de la TB chez un enfant infecté par le VIH dépend du stade de l'infection à VIH. A un stade précoce, lorsque l'immunité est encore bonne, les symptômes sont semblables à ceux que l'on observe chez un enfant indemne du VIH. A mesure que l'infection à VIH progresse et que l'immunité décline, la dissémination de la TB devient plus courante. Une méningite tuberculeuse, une tuberculose miliaire ou une tuberculose ganglionnaire étendue se déclare alors. Les limites des méthodes actuelles de diagnostic de la TB chez l'enfant sont encore plus évidentes en cas

d'infection à VIH. En attendant leur amélioration, le diagnostic repose largement sur un examen clinique approfondi et une surveillance de la croissance, sur la radiographie pulmonaire, sur le test tuberculique et sur l'existence éventuelle d'antécédents familiaux de TB.

10.5 Incidence du VIH sur le traitement de la TB chez les patients infectés par le VIH

10.5.1 Le traitement antituberculeux chez les patients infectés par le VIH

La détermination des catégories de traitement repose sur les mêmes critères pour tous les tuberculeux, qu'ils soient infectés par le VIH ou non. Ainsi, les nouveaux cas de tuberculose infectés par le VIH reçoivent un traitement de la catégorie I s'ils ont une TB pulmonaire à frottis positif, une TB pulmonaire à frottis négatif avec des atteintes parenchymateuses étendues, ou une forme grave de TB extrapulmonaire.

En général, le traitement antituberculeux chez les patients infectés par le VIH est le même que chez ceux qui en sont indemnes, mais on évite la thioacétazone. La streptomycine reste utile dans les pays pouvant garantir l'utilisation d'aiguilles et de seringues jetables ou stériles.

10.5.2 Réactions indésirables aux médicaments

L'infection à VIH entraîne un risque accru de réactions indésirables à de nombreux antituberculeux. La thioacétazone est associée à un risque élevé de réaction cutanée grave, et parfois mortelle, chez les sujets infectés par le VIH. On utilisera donc à la place l'éthambutol si l'on sait ou si l'on soupçonne que le patient est infecté par le VIH, et on le fera en règle générale dans les régions et pays où les taux d'infection à VIH sont élevés.

10.5.3 Réponse des malades infectés par le VIH au traitement antituberculeux

Evolution clinique au cours du traitement

Les infections couramment liées au VIH (par exemple la pneumonie et la diarrhée avec leurs complications et les mycoses) sont une source importante de morbidité au cours du traitement antituberculeux des patients infectés par le VIH et contribuent à augmenter les taux de létalité. Il faut surveiller ces patients pendant leur traitement pour détecter et soigner ces infections.

Taux de létalité

Il est plus élevé chez les tuberculeux à frottis positif infectés par le VIH. En cas de TB à frottis négatif, il est encore supérieur - sans doute en raison d'un plus haut degré d'immunosuppression. L'excès de mortalité chez les patients tuberculeux infectés par le VIH pendant et après le traitement est dû en partie à la tuberculose elle-même et en partie à d'autres problèmes liés au VIH.

Prophylaxie avec le co-trimoxazole

Une prophylaxie dirigée contre les infections intercurrentes peut abaisser la morbidité et la mortalité chez les patients tuberculeux infectés par le VIH. Le Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA (ONUSIDA) et l'OMS recommandent provisoirement l'utilisation, dans le cadre d'un schéma thérapeutique minimum, d'une prophylaxie à base de co-trimoxazole chez les patients infectés par le VIH en Afrique. Les doses recommandées de co-trimoxazole (sulfaméthoxazole (SMX) et triméthoprime (TMP) 5/1) sont les suivantes : chez l'adulte, 960 mg une fois par jour et chez l'enfant, 20 mg/kg de SMX et 4 mg/kg de TMP une fois par jour. Des études plus poussées sont nécessaires pour évaluer les avantages et la durée du traitement ainsi que la faisabilité et l'efficacité de cette intervention en utilisation courante.

Réponse des malades, à l'exclusion de ceux qui décèdent en cours de traitement

Plusieurs études ont évalué les réponses cliniques, radiologiques et microbiologiques à un traitement de 6 mois basé sur la rifampicine chez des malades tuberculeux séropositifs pour le VIH et chez des malades séronégatifs. Si l'on exclut les sujets décédés, ces réponses ont été similaires pour les deux groupes. On ne dispose que peu d'information sur l'efficacité du traitement de 8 mois dans les cas de TB/VIH. Toutefois, des schémas thérapeutiques n'utilisant pas la rifampicine pour la phase d'entretien ont été associés à un risque d'échec thérapeutique ou de récurrence supérieur à celui que comportent les traitements de 6 mois basés sur la rifampicine.

Récurrence de la tuberculose après la fin du traitement

Parmi les malades tuberculeux ayant achevé leur chimiothérapie de brève durée, ceux qui sont séropositifs pour le VIH ont un risque de rechute plus élevé que les autres. Une prophylaxie post-traitement (par exemple à l'isoniazide) peut réduire le risque de récurrence de la tuberculose chez les malades infectés par le VIH, mais ne semble pas prolonger la survie. D'autres études vont devoir être entreprises pour confirmer ses avantages, déterminer le schéma thérapeutique optimum (médicaments et durée) et évaluer son applicabilité avant qu'un traitement destiné à réduire le risque de récurrence de la TB puisse être largement recommandé.

10.6 Incidence du VIH sur les programmes de lutte antituberculeuse

10.6.1 Difficulté à atteindre les cibles fixées pour les taux de guérison et le dépistage

La mortalité élevée et la fréquence des réactions indésirables aux médicaments entraînant une augmentation des taux d'abandon empêchent de nombreux pays à forte prévalence du VIH d'atteindre la cible mondiale de 85% fixée pour les guérisons. Les PNLT doivent considérer les taux de guérison comme un indicateur de leur propre performance, compte tenu de l'augmentation de la mortalité associée à une forte prévalence du VIH.

10.6.2 Nécessité de consacrer davantage de ressources à la lutte antituberculeuse

Avec l'augmentation du nombre des cas de TB en liaison avec l'épidémie de VIH, il a fallu investir davantage dans les ressources humaines, les infrastructures et les équipements divers (matériel de laboratoire, médicaments, crachoirs et fournitures de pa-

peterie), pour donner aux services de santé généraux les moyens de mener efficacement la lutte antituberculeuse.

10.6.3 Nécessité de la décentralisation pour remédier à l'engorgement des services hospitaliers

L'afflux des patients a entraîné un engorgement des services hospitaliers pour les tuberculeux, ce qui rend difficile le maintien de soins infirmiers de qualité et accroît le risque d'infection nosocomiale. Pour les PNLT, l'une des solutions possibles consiste à décentraliser les traitements et à les confier aux centres périphériques et aux communautés. Cette démarche, qui rendrait les soins plus agréables pour le patient, nécessite une forte capacité gestionnaire pour la logistique du traitement sous surveillance directe, la sécurité des médicaments (notamment celle de la rifampicine), l'encadrement, le suivi et l'enregistrement dans la communauté.

10.6.4 Nécessité de réduire le risque de transmission nosocomiale de la TB

Le personnel soignant des structures ambulatoires et hospitalières, où la prévalence du VIH est à peu près la même que dans la population générale, est exposé à un risque d'infection nosocomiale par le bacille de la tuberculose. Les malades infectés par le VIH qui sont dans le même établissement que des cas suspects de TB peuvent aussi être plus vulnérables à cette maladie. Il faut donc prendre des mesures pour protéger le personnel soignant et les patients contre tout risque de transmission nosocomiale de la TB.

10.7 Conseil et dépistage volontaire du VIH pour le malade tuberculeux

Dans les pays où le lien entre VIH et TB est largement connu du grand public, il arrive que les malades tuberculeux soient conscients de l'éventualité d'une co-infection TB/VIH. Devant un cas de TB, il importe donc de proposer des services de conseil et, si possible, le dépistage volontaire du VIH pour les raisons suivantes :

- les patients ont la possibilité de savoir s'ils sont ou non infectés par le VIH et de connaître le pronostic les concernant ;
- on peut mieux diagnostiquer et prendre en charge les autres affections liées au VIH ;
- on évite les médicaments associés à un risque élevé d'effets secondaires ;
- on favorise l'usage du préservatif et, de ce fait, la réduction de la transmission du VIH ;
- on peut prévenir d'autres infections (par exemple, en utilisant le co-trimoxazole) ;
- on peut recourir à une thérapie antirétrovirale, lorsque cela est possible.

En supposant qu'elle soit légale, il serait contre-productif d'adopter une politique rendant obligatoire le dépistage du VIH pour les patients tuberculeux. Elle dissuaderait en effet les patients de se faire soigner, réduirait les taux de dépistage dans les groupes à risque et nuirait à la crédibilité des services de santé. Des services de conseil garantissant la confidentialité sont donc essentiels avant et après le test de dépistage. Le patient doit faire part expressément de son consentement éclairé, c'est-à-dire qu'il doit comprendre en quoi consiste le test et ce qu'il implique. Le conseil est un dialogue entre le patient et le conseiller qui lui apporte information et soutien.

10.8 Traitement de la tuberculose et thérapie antirétrovirale

La thérapie antirétrovirale hautement active (HAART) ne guérit pas l'infection à VIH mais elle permet d'obtenir des réductions spectaculaires de la morbidité et de la mortalité chez les personnes infectées. Si cette thérapie est maintenant la norme dans les pays industrialisés, très peu de malades VIH-positifs y ont accès dans les régions où la charge du VIH pèse le plus lourdement (en Afrique subsaharienne et en Asie). Des pressions s'exercent au niveau international pour que davantage d'habitants des pays à forte prévalence du VIH puissent la recevoir. Le succès du traitement d'une infection à VIH avec la thérapie HAART dépend de plusieurs conditions, notamment des efforts considérables qui sont nécessaires pour l'observer rigoureusement toute une vie et pour surveiller la réponse au traitement ainsi que la toxicité des médicaments et leurs interactions.

Les médicaments antirétroviraux actuellement disponibles se classent en deux grandes catégories :

- les inhibiteurs de la transcriptase inverse (ITI) qui peuvent être nucléosidiques (INTI) ou non nucléosidiques (INNTI) ;
- les inhibiteurs de la protéase (IP).

En voici quelques exemples :

INTI	zidovudine (AZT, ZDV), didanosine (ddI), zalcitabine (ddC), stavudine (d4T), lamivudine (3TC), abacavir (ABC)
INNTI	nevirapine (NVP), efavirenz (EFV), delavirdine (DLV)
IP	saquinavir (SQV), ritonavir (RTV), indinavir (IDV), nelfinavir (NFV), amprenavir (APV), lopinavir/ritonavir

Ces médicaments agissent en bloquant l'action d'enzymes qui jouent un rôle important dans la réplication et le fonctionnement du VIH et ils s'utilisent en association, généralement dans le cadre d'une trithérapie. La monothérapie est déconseillée car elle entraîne inévitablement l'apparition d'une résistance. Toutefois, elle est recommandée sur une courte durée dans un cas bien précis : la prévention de la transmission mère-enfant. Les bithérapies avec deux inhibiteurs nucléosidiques sont également déconseillées car elles n'ont pas d'effets bénéfiques au niveau de la population (elles ne réduisent pas la mortalité liée au VIH).

Le document de l'OMS intitulé *Sécurité et efficacité des traitements antirétroviraux chez l'adulte, plus particulièrement en situation de ressources limitées*¹ donne des renseignements sur les médicaments antirétroviraux et les thérapies HAART. On trouvera dans la section suivante un bref résumé des informations concernant le traitement des malades tuberculeux infectés par le VIH au moyen de médicaments antirétroviraux.

10.8.1 Interactions médicamenteuses

¹ *Sécurité et efficacité des traitements antirétroviraux chez l'adulte, plus particulièrement en situation de ressources limitées*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2000 (document WHO/HSI/2000.04).

La rifampicine stimule l'activité des enzymes hépatiques (système du cytochrome P450) qui métabolisent les inhibiteurs de la protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, risquant d'entraîner une diminution de la concentration de ces médicaments dans le sang. Réciproquement, les antiprotéases et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse peuvent aussi renforcer ou inhiber ce même système enzymatique et modifier le taux sanguin de la rifampicine. Ces interactions potentielles entre médicaments peuvent rendre inefficaces les antirétroviraux et le traitement antituberculeux et accroître le risque de toxicité médicamenteuse.

Occasionnellement, les patients ayant une tuberculose liée au VIH peuvent présenter, après le début du traitement antituberculeux, une exacerbation temporaire des symptômes, signes et manifestations radiographiques de la TB. Cette réaction paradoxale se produit chez des patients VIH-positifs qui ont une tuberculose évolutive et résulterait d'une restauration de l'immunité due à l'administration simultanée de médicaments antirétroviraux et antituberculeux. Ces signes et symptômes peuvent comprendre une forte fièvre, une adénopathie, des lésions expansives du système nerveux central et une aggravation des radiographies thoraciques. Le diagnostic d'une réaction paradoxale ne doit être posé qu'à l'issue d'une évaluation approfondie ayant permis d'exclure les autres étiologies possibles, notamment l'échec du traitement antituberculeux. En cas de réaction paradoxale sévère, on peut essayer d'administrer de la prednisone (1-2 mg/kg pendant 1 à 2 semaines, puis diminution progressive des doses), mais l'efficacité de cette méthode reste à démontrer.

L'isoniazide peut entraîner une neuropathie périphérique. Les INTI (didanosine, zalcitabine et stavudine) peuvent aussi provoquer une neuropathie périphérique, et le risque de toxicité est accru si l'on ajoute l'isoniazide, qui peut aussi, théoriquement, interagir avec l'abacavir.

10.8.2 Traitement conjoint de la TB et du VIH

Chez les patients atteints d'une TB liée au VIH, le traitement de la TB est prioritaire, surtout en cas de TBP à frottis positif. Toutefois, ces malades peuvent recevoir une thérapie antirétrovirale en même temps que le traitement antituberculeux, sous réserve d'une prise en charge attentive.

Pour le traitement antirétroviral des malades tuberculeux, les options sont les suivantes :

- ajourner la thérapie antirétrovirale jusqu'à l'achèvement du traitement de la TB ;
- ajourner la thérapie antirétrovirale jusqu'à la fin de la phase initiale du traitement de la TB et utiliser l'éthambutol et l'isoniazide au cours de la phase d'entretien ;
- traiter la TB à l'aide d'un schéma thérapeutique comportant la rifampicine et utiliser l'efavirenz et 2 INTI ;
- traiter la TB à l'aide d'un schéma thérapeutique comportant la rifampicine et utiliser 2 INTI ; puis, une fois le traitement de la TB achevé, passer à une thérapie HAART ayant le maximum d'effet.

10.9 Collaboration entre les programmes de lutte contre la tuberculose et le VIH/SIDA

10.9.1 Préoccupations communes

Etant donné que le VIH favorise l'épidémie de TB, les programmes de lutte axés contre ces deux maladies ont des préoccupations communes : la prévention du VIH doit être une priorité de la lutte antituberculeuse tandis que le traitement et la prévention de la tuberculose doivent être des objectifs prioritaires des programmes de lutte contre le VIH/SIDA.

10.9.2 Application élargie d'une nouvelle approche de la lutte antituberculeuse chez les populations soumises à une forte prévalence du VIH

Jusqu'ici, les efforts de lutte contre la TB chez les personnes infectées par le VIH se sont concentrés sur la mise en œuvre de la stratégie DOTS, c'est-à-dire sur l'identification et la guérison des cas de TB contagieux. Or cette action ne porte que sur l'étape finale du processus par lequel le VIH favorise la tuberculose, à savoir la transmission de l'infection à *M. tuberculosis* par les cas contagieux. L'application élargie d'une nouvelle approche de la lutte antituberculeuse chez les populations soumises à une forte prévalence du VIH comporte des interventions dirigées contre la TB (intensification du dépistage, des soins et traitement préventif de la TB) et des interventions dirigées contre le VIH (et donc indirectement contre la TB), par exemple la promotion de l'usage du préservatif, le traitement ou la prophylaxie des infections sexuellement transmissibles et la thérapie HAART. Alors qu'auparavant, les programmes de lutte contre la TB et le VIH/SIDA suivaient des voies distinctes, ils doivent maintenant collaborer dans les domaines où leurs préoccupations coïncident pour appuyer l'action des services généraux de santé.

10.9.3 Coordination des soins aux malades tuberculeux infectés par le VIH

Le personnel des PNLT et celui des services généraux de santé doivent être conscients du fait que de nombreux malades co-infectés par la TB et le VIH contractent d'autres maladies liées au VIH au cours de leur traitement antituberculeux. La mise en œuvre d'interventions destinées à réduire la fréquence des infections opportunistes (par exemple, la prophylaxie au co-trimoxazole et la thérapie antirétrovirale) nécessite une collaboration efficace avec les programmes de lutte contre le VIH/SIDA. La coordination des soins aux malades tuberculeux infectés par le VIH, dans différentes situations et à divers niveaux, s'impose pour assurer leur continuité. Parfois, les patients savent déjà qu'ils sont séropositifs pour le VIH lorsqu'ils développent une tuberculose mais le plus souvent, ils ne découvrent leur séropositivité qu'après avoir contracté la TB. Dans les deux cas, le programme de lutte antituberculeuse doit collaborer étroitement avec les autres services qui aident et soignent les personnes séropositives pour le VIH. Le praticien soignant le malade co-infecté par la TB et le VIH joue un rôle clef dans l'orientation du sujet et de sa famille vers des services de conseil, de soutien et de soins appropriés.

Lectures complémentaires

Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999 (document WHO/CDS/TB/99.269).

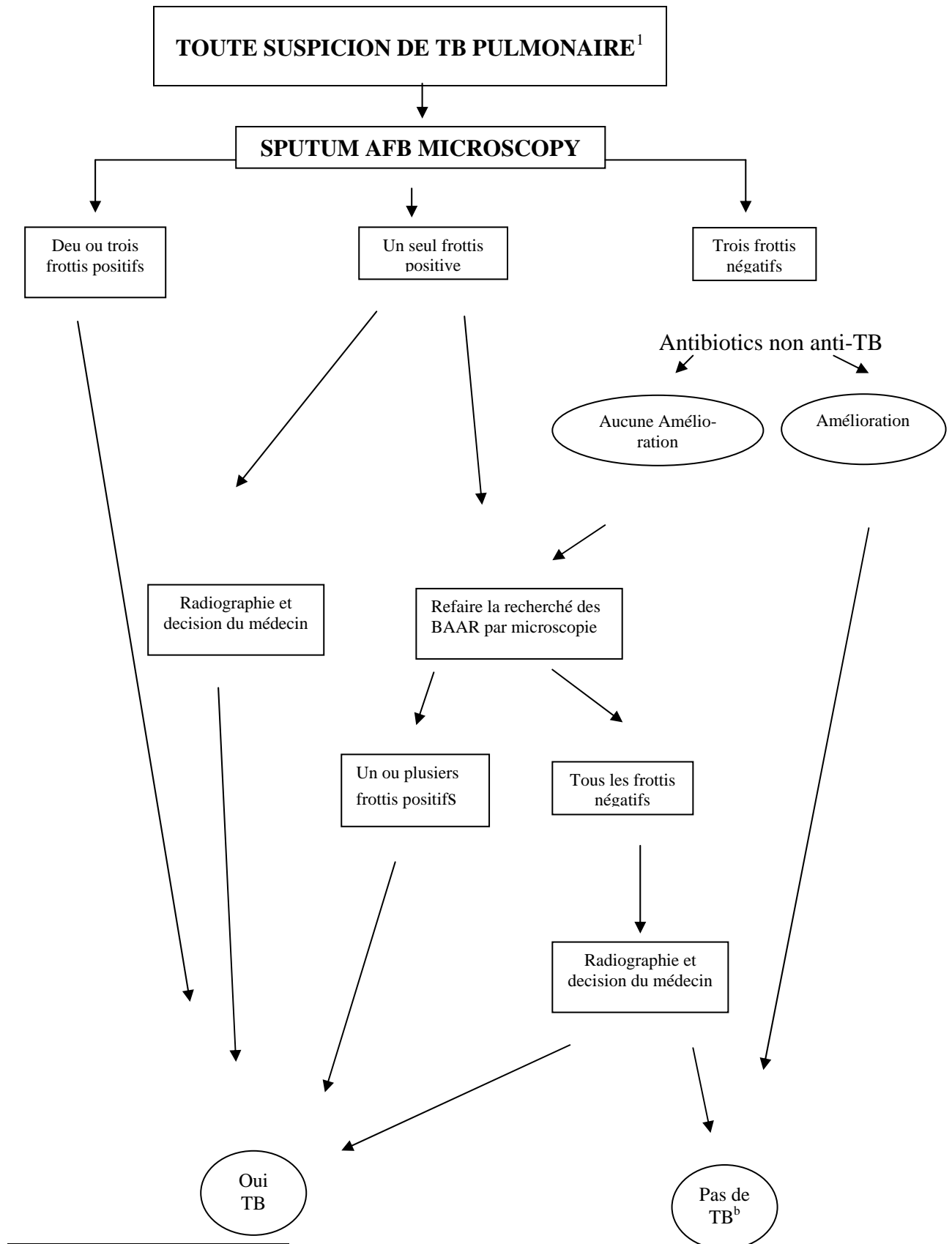
Harries AD, Maher D. TB/VIH : manuel clinique. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1996 (document WHO/TB/96.200).

Maher D, Floyd K, Raviglione MC. Cadre stratégique pour réduire la charge de la co-infection tuberculose/VIH. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002 (document WHO/CDS/TB/2002.296).

Traitement préventif de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 1999, 74:385–398.

Recommandations provisoires de l'OMS et du secrétariat de l'ONUSIDA sur la prophylaxie des infections opportunistes par le cotrimoxazole chez les adultes et les enfants vivant avec le VIH/SIDA en Afrique. Genève, Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA, 2000. (http://data.unaids.org/Publications/IRC-pub04/recommendation_fr.pdf)

ANNEXE 1 - PROCEDURE DIAGNOSTIQUE CHEZ LES MALADES SUSPECTS DE TUBERCULOSE PULMONAIRE



¹ Dépistage : toux >2-3 semaines. Diagnostic : signes cliniques, symptômes, radiographie thoracique normale.
² Envisager d'autres diagnostics.

ANNEXE 2 MEDICAMENTS ANTITUBERCULEUX ESSENTIELS

ISONIAZIDE

Groupe : antimycobactérien

Comprimés à 100 et 300 mg

Solution injectable à 25 mg/ml en ampoule de 2 ml

Généralités

L'isoniazide, hydrazide de l'acide isonicotinique, exerce un effet bactéricide puissant sur les bacilles tuberculeux en phase de réplication.

Il est rapidement absorbé et diffuse facilement dans tous les liquides et tissus organiques. Sa demi-vie plasmatique, déterminée au niveau génétique, se situe entre moins d'1 heure et plus de 3 heures selon la vitesse d'acétylation. Il est excrété en grande partie dans les urines au bout de 24 heures, principalement sous forme de métabolites inactifs.

Données cliniques

Indications

Il fait partie de tous les schémas thérapeutiques antituberculeux actuellement recommandés par l'OMS.

L'isoniazide est parfois utilisé seul pour éviter :

- la transmission aux contacts proches à haut risque ;
- la progression de l'infection vers le complexe primaire chez le sujet récemment infecté et encore asymptomatique
- l'aggravation de l'infection chez les sujets immunodéficients.

Administration et posologie

L'isoniazide se prend généralement par voie orale mais on peut l'administrer par voie intramusculaire aux malades dans un état critique.

Traitement (en association avec d'autres médicaments)

Adultes et enfants : 5 mg/kg (4 à 6 mg/kg) sans dépasser 300 mg par jour
10 mg/kg 3 fois par semaine
15 mg/kg 2 fois par semaine

Prophylaxie

Adultes : 300 mg/kg par jour pendant au moins 6 mois
Enfants : 5 mg/kg (maximum 300 mg) par jour pendant au moins 6 mois

Contre-indications

- Hypersensibilité connue
- Maladie hépatique évolutive

Précautions d'emploi

Il est utile de contrôler autant que possible les concentrations sériques des transaminases hépatiques chez les sujets présentant une maladie chronique du foie. Ceux qui courent un risque de neuropathie périphérique dû à la malnutrition, à l'alcoolisme ou au diabète devraient recevoir en outre 10 mg de pyridoxine par jour. Lorsque le niveau général de santé dans la communauté est bas, l'administration de pyridoxine pourrait être proposée systématiquement.

Etant donné que l'isoniazide interagit avec les anticonvulsivants utilisés chez les épileptiques, il peut être nécessaire de réduire les doses de ces médicaments pendant un traitement à l'isoniazide.

Grossesse

On adoptera, dans la mesure du possible, le schéma thérapeutique de 6 mois comportant l'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide.

Effets indésirables

L'isoniazide est en général bien toléré à la posologie recommandée. Des réactions d'hypersensibilité générale ou cutanée se produisent parfois au cours des premières semaines de traitement.

Le risque de neuropathie périphérique peut être éliminé si les malades à risque reçoivent quotidiennement des suppléments de pyridoxine. D'autres troubles neurologiques moins courants, comme la névrite optique, la psychose toxique et les convulsions généralisées, peuvent survenir chez les sujets sensibles, en particulier en fin de traitement, et obligent parfois à retirer l'isoniazide.

L'hépatite est une réaction peu courante mais potentiellement grave que l'on peut généralement éviter en arrêtant aussitôt le traitement. On observe cependant plus souvent une élévation brutale des transaminases hépatiques au début du traitement, mais elle n'a aucune importance clinique et disparaît habituellement d'elle-même lorsque le traitement est poursuivi.

Interactions médicamenteuses

L'isoniazide tend à provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne et de carbamazépine en inhibant leur métabolisme hépatique. L'hydroxyde d'aluminium inhibe l'absorption de l'isoniazide.

Surdosage

En cas de surdosage, des nausées, des vomissements, des vertiges, des troubles de la vision et de l'élocution surviennent dans un délai de 30 minutes à 3 heures après l'administration. L'intoxication massive provoque une dépression respiratoire et un état de stupeur suivis d'un coma. Des convulsions violentes et réfractaires à tout traitement peuvent survenir. Si le patient est vu dans les heures qui suivent l'ingestion, il sera utile de le faire vomir, de pratiquer un lavage gastrique et d'administrer du charbon activé, des antiépileptiques et du bicarbonate de sodium IV. L'hémodialyse pourra avoir un effet favorable par la suite. L'administration de fortes doses de pyridoxine est nécessaire pour éviter des convulsions.

Conservation

Les comprimés doivent être conservés dans des récipients hermétiquement clos, à l'abri de la lumière. De même, la solution injectable doit être conservée dans des ampoules à l'abri de la lumière.

RIFAMPICINE

Groupe : antimycobactérien

Gélules ou comprimés à 150 mg et 300 mg

Généralités

Il s'agit d'un dérivé semi-synthétique de la rifamycine, macrolide complexe qui inhibe la synthèse de l'acide ribonucléique chez un grand nombre d'agents pathogènes. Il a une action bactéricide et exerce un effet stérilisant important contre les bacilles tuberculeux, qu'ils soient intracellulaires ou extracellulaires.

La rifampicine est liposoluble. Après administration orale, elle est rapidement absorbée et diffuse dans tous les tissus et liquides organiques ; en cas d'inflammation méningée, elle pénètre en quantité importante dans le liquide céphalo-rachidien. Une dose unique de 600 mg entraîne un pic de concentration sérique d'environ 10 µg/ml au bout de 2 à 4 heures, l'élimination se faisant ensuite avec une demi-vie de 2 à 3 heures. La rifampicine est en grande partie recyclée dans la circulation entéro-hépatique, et les métabolites formés par désacétylation au niveau du foie finissent par être excrétés dans les selles.

Comme la résistance se développe rapidement, il faut toujours administrer la rifampicine en association avec d'autres antimycobactériens efficaces.

Données cliniques

Indications

La rifampicine fait partie de tous les schémas thérapeutiques antituberculeux de 6 et 8 mois actuellement recommandés par l'OMS (voir le tableau 4.3).

Administration et posologie

La rifampicine doit être administrée de préférence au moins 30 minutes avant les repas car la nourriture en réduit l'absorption. Il se pourrait cependant que ceci n'ait pas d'importance clinique et en outre, la nourriture peut réduire l'intolérance aux médicaments.

Adultes et enfants : 10 mg/kg (8 à 12 mg/kg) sans dépasser 600 mg par jour ou 2 ou 3 fois par semaine.

Contre-indications

- Hypersensibilité connue aux rifamycines
- Dysfonctionnement hépatique.

Précautions d'emploi

De graves réactions immunologiques entraînant une insuffisance rénale, une hémolyse et une thrombopénie ont été signalées chez des sujets ayant repris de la rifampicine après un arrêt prolongé. Dans les cas rares où cette réaction se produit, il faut arrêter immédiatement et définitivement ce médicament.

On surveillera attentivement la fonction hépatique chez les personnes âgées et chez les sujets présentant une dépendance alcoolique ou une maladie hépatique.

On avertira en outre les malades que la rifampicine peut donner une coloration rougeâtre aux urines, aux larmes, à la salive et aux expectorations, ainsi qu'une teinte indélébile aux lentilles de contact.

Grossesse

On adoptera dans la mesure du possible le schéma thérapeutique de 6 mois comportant l'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide.

On administrera de la vitamine K au nouveau-né dès la naissance en raison du risque d'hémorragie postnatale.

Effets indésirables

La rifampicine est bien tolérée par la plupart des patients à la posologie actuellement recommandée, encore qu'une intolérance digestive grave puisse parfois obliger à interrompre le traitement. Les autres effets indésirables (fièvre, syndrome grippal et thrombopénie) surviennent plutôt en cas d'administration intermittente, de même que le rash cutané. La dermatite exfoliative est plus fréquente chez les malades tuberculeux séropositifs pour le VIH. On a également signalé des cas d'oligurie, de dyspnée et d'anémie hémolytique passagères chez des sujets prenant ce médicament 3 fois par semaine. Ces réactions disparaissent en général lors du passage à une administration quotidienne.

L'élévation modérée de la bilirubinémie et des transaminases sériques, fréquente au début du traitement, est souvent transitoire et sans importance clinique. Il arrive cependant qu'une hépatite liée à la dose et potentiellement mortelle se produise. Il ne

faut donc pas dépasser la posologie maximale recommandée de 10 mg/kg (600 mg) par jour.

Interactions médicamenteuses

La rifampicine est un inducteur des enzymes hépatiques et il peut être nécessaire d'augmenter la posologie des médicaments métabolisés par le foie, notamment les corticoïdes, les contraceptifs stéroïdiens, les hypoglycémifiants, les anticoagulants oraux, la phénytoïne, la cimétidine, la cyclosporine et les glucosides digitaliques. Comme la rifampicine réduit l'efficacité des pilules contraceptives, on conseillera aux patientes de choisir entre deux options : soit, après consultation du médecin, elles prennent une pilule plus fortement dosée en œstrogène (50 µg), soit elles ont recours à une méthode de contraception non hormonale pendant toute la durée du traitement à la rifampicine et au moins un mois de plus à la fin.

Les médicaments antirétroviraux actuels (INNTI et IP) interagissent avec la rifampicine ce qui peut les rendre inefficaces, et même compromettre le traitement antituberculeux ou provoquer un risque accru d'intoxication.

La rifampicine peut réduire l'excrétion biliaire des produits de contraste et de la bromesulfonephthaléine sodique et fausser les dosages microbiologiques de l'acide folique et de la vitamine B₁₂.

Surdosage

Le lavage gastrique sera utile s'il est pratiqué dans les heures qui suivent l'ingestion. De très fortes doses peuvent avoir un effet dépressif sur le système nerveux central. Il n'existe pas d'antidote spécifique et l'on se contente d'un traitement de soutien.

Conservation

On conservera les gélules et les comprimés dans des récipients hermétiques, à l'abri de la lumière.

ISONIAZIDE/RIFAMPICINE

Généralités

On a mis au point des associations à dose fixe de rifampicine et d'isoniazide pour faciliter l'observance. Il est indispensable que la biodisponibilité de ces deux principes actifs soit bien démontrée.

Données cliniques

Indications

Il existe différentes formulations pour l'utilisation quotidienne ou intermittente chez l'adulte ou chez l'enfant.

Utilisation quotidienne : comprimés à 150 mg d'isoniazide + 300 mg de rifampicine
comprimés à 75 mg d'isoniazide + 150 mg de rifampicine
comprimés ou granulés à usage pédiatrique :
30 mg d'isoniazide + 60 mg de rifampicine

Utilisation intermittente (3 fois par semaine) :
Comprimés à 150 mg d'isoniazide + 150 mg de rifampicine
Comprimés ou granulés à usage pédiatrique :
60 mg d'isoniazide + 60 mg de rifampicine.

PYRAZINAMIDE

Groupe : antimycobactérien
Comprimés à 400 mg

Généralités

Il s'agit d'un analogue de synthèse du nicotinamide, faiblement bactéricide pour *M. tuberculosis* mais possédant une activité stérilisante puissante, notamment dans le milieu intracellulaire relativement acide des macrophages et dans les zones d'inflammation aiguë. Il est très efficace au cours des 2 premiers mois de traitement, tant que persistent les réactions inflammatoires aiguës, et son utilisation a permis d'abrégé la durée du traitement et de réduire le risque de rechute.

Facilement absorbé par la voie digestive, il diffuse rapidement dans tous les tissus et liquides organiques. Le pic de concentration plasmatique est atteint au bout de 2 heures et sa demi-vie plasmatique est d'environ 10 heures. Le pyrazinamide est métabolisé principalement dans le foie et il est excrété en grande partie dans les urines.

Données cliniques

Indications

Il fait partie de tous les schémas chimiothérapeutiques antituberculeux de 6 et 8 mois actuellement recommandés par l'OMS.

Posologie

Adultes et enfants (pendant les 2 ou 3 premiers mois) :
25 mg/kg (20 à 30 mg/kg) par jour,
35 mg/kg (30 à 40 mg/kg) 3 fois par semaine,
50 mg/kg (40 à 60 mg/kg) 2 fois par semaine.

Contre-indications

- Hypersensibilité connue
- Insuffisance hépatique grave.

Précautions d'emploi

Les diabétiques doivent faire l'objet d'une étroite surveillance, car la glycémie peut devenir labile. En cas de goutte, il y a un risque d'exacerbation de cet état pathologique.

Grossesse

On adoptera dans la mesure du possible le traitement de 6 mois à base d'isoniazide, de rifampicine et de pyrazinamide.

Effets indésirables

Il arrive que le pyrazinamide provoque des troubles digestifs. Les réactions d'hypersensibilité sont rares, mais certains malades se plaignent d'une légère rougeur de la peau.

Une élévation modérée de la concentration sérique des transaminases est fréquente au début du traitement. L'hépatotoxicité sévère est rare.

L'inhibition de la sécrétion tubulaire rénale entraîne habituellement une certaine hyperuricémie, mais celle-ci est souvent asymptomatique. Des cas de goutte nécessitant un traitement par l'allopurinol se produisent parfois. Des arthralgies, notamment de l'épaule, peuvent survenir mais elles cèdent aux analgésiques courants (notamment l'aspirine). La prescription d'un traitement avec administration intermittente de pyrazinamide peut réduire à la fois l'hyperuricémie et l'arthralgie.

Surdosage

Peu d'observations ont été publiées sur la prise en charge des intoxications par le pyrazinamide. On a signalé des lésions hépatiques aiguës et des hyperuricémies dont le traitement est surtout symptomatique. Si le malade est vu dans les heures qui suivent l'ingestion, il peut être utile de le faire vomir et de pratiquer un lavage gastrique. Il n'existe pas d'antidote spécifique et l'on se contente d'un traitement de soutien.

Conservation

Les comprimés se conservent dans des récipients hermétiques, à l'abri de la lumière.

STREPTOMYCINE

Groupe : antimycobactérien

Poudre pour usage parentéral : 1 g (sous forme de sulfate) en ampoule

Généralités

Il s'agit d'un antibiotique de la famille des aminosides, dérivé de *Streptomyces griseus*, utilisé dans le traitement de la tuberculose et des infections à germes Gram négatifs sensibles.

La streptomycine n'est pas absorbée par voie digestive mais, après injection intramusculaire, elle diffuse rapidement dans le compartiment extracellulaire de la plupart des tissus et atteint des concentrations bactéricides, notamment dans les cavernes tuberculeuses. Normalement, elle atteint difficilement le liquide céphalo-rachidien, mais la pénétration augmente en cas d'inflammation des méninges. La demi-vie plasmatique, en général de 2 à 3 heures, est beaucoup plus longue chez le nouveau-né et le sujet âgé, ainsi qu'en cas d'insuffisance rénale sévère. Elle est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

Données cliniques

Indications

Elle fait partie de plusieurs schémas thérapeutiques antituberculeux actuellement recommandés par l'OMS.

Administration et posologie

La streptomycine doit être administrée en injection intramusculaire profonde. Les seringues et les aiguilles doivent être convenablement stérilisées pour éviter tout risque de transmission d'agents pathogènes.

Adultes et enfants : 15 mg/kg (12 à 18 mg/kg) par jour, ou 2 à 3 fois par semaine.

Les patients de plus de 60 ans peuvent ne pas tolérer plus de 500 à 750 mg par jour.

Contre-indications

- Hypersensibilité connue.
- Lésion du nerf auditif.
- Myasthénie grave.

Précautions d'emploi

Les réactions d'hypersensibilité sont rares. Si elles surviennent (normalement, pendant les premières semaines de traitement), on interrompra immédiatement l'administration de streptomycine. On peut tenter une désensibilisation dès que la fièvre et le rash cutané ont disparu.

On évitera autant que possible d'utiliser la streptomycine chez l'enfant, car les injections sont douloureuses et il peut se produire des lésions irréversibles du nerf auditif. Les sujets âgés et les insuffisants rénaux sont également vulnérables à la toxicité liée à la dose résultant de l'accumulation du produit. Lorsqu'on dispose des structures nécessaires pour surveiller étroitement les fonctions rénales du malade, on peut administrer la streptomycine à dose réduite aux patients souffrant d'insuffisance rénale. Lorsque cela est possible, on contrôlera périodiquement la concentration sérique et l'on adaptera la posologie de manière à ce que la concentration plasmatique, déterminée au moment d'administrer la dose suivante, ne dépasse pas 4 µg/ml.

Il faut porter des gants de protection lorsque l'on injecte de la streptomycine pour éviter une dermatite allergique de contact.

Grossesse

Ce produit ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. La streptomycine franchit la barrière placentaire et risque d'entraîner des lésions du nerf auditif et une néphrotoxicité chez le fœtus.

Effets indésirables

Les injections sont douloureuses et des abcès stériles peuvent se former aux points d'injection. Les réactions d'hypersensibilité sont courantes et peuvent être graves.

A la posologie actuellement recommandée, les lésions vestibulaires sont rares. On diminuera les doses en cas de céphalées, de vomissements, de vertiges et d'acouphènes.

La streptomycine est moins néphrotoxique que les autres aminosides. La posologie sera immédiatement diminuée de moitié en cas de chute de la diurèse, d'albuminurie, ou de présence de cylindres dans les urines.

L'anémie hémolytique, l'anémie aplasique, l'agranulocytose, la thrombopénie et les réactions lupoides sont rares.

Interactions médicamenteuses

Ne pas administrer d'autres médicaments ototoxiques ou néphrotoxiques à un malade recevant de la streptomycine. Il s'agira notamment des autres antibiotiques de la famille des aminosides, de l'amphotéricine B, des céphalosporines, de l'acide étacrinique, de la cyclosporine, du cisplatine, du furosémide et de la vancomycine.

La streptomycine peut potentialiser l'effet des inhibiteurs neuromusculaires administrés lors de l'anesthésie.

Surdosage

L'hémodialyse peut être utile. Il n'existe pas d'antidote spécifique et l'on se contente d'un traitement de soutien.

Conservation

Les solutions reconstituées conservent leur efficacité pendant 48 heures à la température ambiante et jusqu'à 14 jours au réfrigérateur. La poudre pour usage parentéral doit être conservée dans des récipients hermétiques, à l'abri de la lumière.

ETHAMBUTOL

Groupe : antimycobactérien

Comprimés à 100 mg et 400 mg (chlorhydrate)

Généralités

Il s'agit d'un analogue de synthèse du 1,2-éthanediamide actif contre *M. tuberculosis*, *M. bovis* et certaines autres mycobactéries non spécifiques. Il est utilisé en association avec d'autres médicaments antituberculeux pour empêcher ou retarder l'apparition de souches résistantes.

Il est facilement absorbé par voie digestive. Le pic de la concentration plasmatique est atteint en 2 à 4 heures et la demi-vie d'élimination se situe entre 3 et 4 heures. L'éthambutol est excrété dans les urines inchangé et sous forme de métabolites hépatiques inactifs.

Environ 20% des quantités absorbées sont excrétées inchangées dans les selles.

Données cliniques

Indications

C'est un constituant facultatif de plusieurs schémas chimiothérapeutiques antituberculeux actuellement recommandés par l'OMS.

Posologie

Adultes : 15 mg/kg (15 à 20 mg/kg) par jour
 30 mg/kg (25 à 35 mg/kg) 3 fois par semaine, ou
 45 mg/kg (40 à 50 mg/kg) 2 fois par semaine.

Enfants : au maximum 15mg/kg par jour.

La posologie doit toujours être soigneusement calculée en fonction du poids pour éviter une intoxication et on la diminuera chez l'insuffisant rénal.

Contre-indications

- Hypersensibilité connue.
- Névrite optique préexistante, quelle qu'en soit l'étiologie.
- Clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/mn.

Précautions d'emploi

On conseillera aux patients d'interrompre immédiatement le traitement et de consulter un médecin au cas où ils constateraient une altération de l'acuité visuelle ou de la perception des couleurs. On évaluera dans la mesure du possible la fonction rénale avant le traitement.

Grossesse

On adoptera le traitement de 6 mois à base d'isoniazide, de rifampicine et de pyrazinamide. Si l'on a besoin d'un quatrième médicament pour la phase initiale, on utilisera l'éthambutol.

Effets indésirables

Une névrite optique dépendante de la dose peut entraîner une baisse de l'acuité visuelle et de la perception des couleurs. Au début, ces troubles sont en général réversibles mais le malade peut devenir aveugle si le traitement n'est pas rapidement interrompu. Les cas de toxicité oculaire sont cependant rares lors d'un traitement de 2 à 3 mois à la posologie recommandée.

Des signes de neuropathie périphérique apparaissent parfois dans les jambes.

Surdosage

Si le patient est vu dans les heures qui suivent l'ingestion, il peut être utile de le faire vomir et de pratiquer un lavage gastrique. Il arrive que la dialyse soit indiquée à un stade ultérieur. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement est symptomatique.

Conservation

Les comprimés se conservent dans des récipients hermétiques.

ISONIAZIDE /THIOACETAZONE

Généralités

Il s'agit d'une association fixe de thioacétazone et d'isoniazide qui ne coûte guère plus cher que l'isoniazide seul et qui est destinée à favoriser l'observance du traitement (prise quotidienne d'un comprimé unique). La thioacétazone est une thiosemicarbazone ayant un effet bactériostatique sur *M. tuberculosis* et on l'utilise dans la chimiothérapie antituberculeuse pour empêcher l'apparition de bacille résistants à l'isoniazide, en particulier pendant la phase d'entretien du traitement au long cours. Elle est bien absorbée par voie digestive. Le pic de concentration plasmatique est atteint en 4 à 6 heures et la demi-vie plasmatique est d'environ 12 heures. Un tiers à peu près de la dose absorbée par voie orale est excrété inchangé dans les urines. (Voir plus haut les généralités concernant l'isoniazide.)

Données cliniques

Indications

Cette association entre dans certains schémas chimiothérapeutiques antituberculeux de longue durée.

Posologie

Adultes : 300 mg d'isoniazide + 150 mg de thioacétazone par jour
Enfants : 100 mg d'isoniazide + 50 mg de thioacétazone par jour.

Contre-indications

Hypersensibilité connue à l'un des constituants.

Précautions d'emploi

On interrompra immédiatement le traitement en cas de rash cutané ou de tout autre signe faisant craindre une hypersensibilité.

Effets indésirables

Les effets attribuables à l'isoniazide sont indiqués plus haut. La thioacétazone provoque fréquemment des nausées, des vomissements, de la diarrhée et des rashes cutanés.

De rares cas d'érythrodermie mortelle et d'insuffisance hépatique aiguë ont été signalés, de même que des cas d'agranulocytose, de thrombopénie et d'anémie aplasique. Ces effets indésirables sont plus fréquents chez les patients tuberculeux séropositifs pour le VIH.

L'ototoxicité dépendante de la dose est rare, mais une surveillance attentive s'impose lorsque la thioacétazone est utilisée en association avec la streptomycine.

Surdosage

Si le patient est vu dans les heures qui suivent l'ingestion, il peut être utile de le faire vomir et de pratiquer un lavage gastrique. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement est symptomatique.

Conservation

Les comprimés se conservent dans des récipients hermétiquement clos.

ISONIAZIDE/ETHAMBUTOL

Groupe : antimycobactérien

Comprimés à 150 mg d'isoniazide + 400 mg d'éthambutol

Généralités

Il s'agit d'une association à doses fixes de deux médicaments précédemment décrits qui est destinée à favoriser l'observance.

Indications

- seulement en phase d'entretien ;
- cette association doit être prise tous les jours (et non trois fois par semaine) ;
- elle peut remplacer l'association isoniazide + thioacétazone pour les patients chez qui la thioacétazone provoque des effets secondaires et dans les régions à forte prévalence de l'infection à VIH.

ISONIAZIDE/RIFAMPICINE/PYRAZINAMIDE

Groupe : antimycobactérien

Généralités

Il s'agit d'une association à doses fixes de 3 médicaments précédemment décrits qui est destinée à favoriser l'observance. Il est indispensable que la biodisponibilité de tous ces produits soit bien démontrée.

Prise quotidienne : comprimés à 75 mg d'isoniazide + 150 mg de rifampicine + 400 mg de pyrazinamide ; comprimés ou granulés à usage pédiatrique à 30 mg d'isoniazide + 60 mg de rifampicine + 150 mg de pyrazinamide.

3 fois par semaine : comprimés à 150 mg d'isoniazide + 150 mg de rifampicine + 500 mg de pyrazinamide.

ISONIAZIDE/RIFAMPICINE/PYRAZINAMIDE/ETHAMBUTOL

Groupe : antimycobactérien

Généralités

Il s'agit d'une association à doses fixes de 4 médicaments précédemment décrits qui est destinée à favoriser l'observance. Il est indispensable que la biodisponibilité de tous ces produits soit clairement établie.

Prise quotidienne : comprimés à 75 mg d'isoniazide + 150 mg de rifampicine + 400 mg de pyrazinamide + 275 mg d'éthambutol.

ANNEXE 3 MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX DE RÉSERVE

AMINOSIDES

- Kanamycine et amikacine
- Capréomycine (polypeptide)

THIOAMIDES

- Ethionamide
- Protionamide

FLUOROQUINOLONES

- Ofloxacin
- Ciprofloxacine

CYCLOSERINE (ET TERIZIDONE)

ACIDE P-AMINOSALICYLIQUE (PAS)

KANAMYCINE ET AMIKACINE

La kanamycine et l'amikacine sont des bactéricides de la classe des aminosides isolés de *Streptomyces*. Leurs effets bactéricides *in vitro* et *in vivo* sur *M. tuberculosis* sont très semblables et leurs effets secondaires sont les mêmes que ceux des autres aminosides.

Leur action bactéricide peut être utile chez les malades porteurs de bacilles résistants à la streptomycine. La résistance croisée entre la kanamycine et l'amikacine est fréquente.

Présentation et posologie

Ces médicaments se présentent sous la forme d'une poudre blanche stérile pour injections intramusculaires dans des ampoules scellées contenant l'équivalent de 250 mg, 500 mg ou 1 g de principe actif. Ils doivent être dissous dans 2 ml de soluté injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou d'eau pour préparation injectable.

La posologie optimale est de 15 mg/kg, généralement de 750 mg à 1 g, administrés tous les jours ou 5 fois par semaine en injection intramusculaire profonde. Une rotation des points d'injection permet d'éviter qu'ils ne deviennent douloureux. La thérapie quotidienne dure en général 3 à 4 mois. Lorsque cela est nécessaire, on peut administrer le médicament aux mêmes doses 2 ou 3 fois par semaine pendant la phase d'entretien, sous réserve d'une surveillance attentive des réactions indésirables.

Réactions indésirables

Les effets secondaires sont semblables à ceux de la streptomycine et de la capréomycine.

Une ototoxicité, une surdité, des vertiges ou une néphrotoxicité réversible peuvent se produire.

Précautions d'emploi

Chez les insuffisants rénaux, on réduira les doses et/ou l'on augmentera les intervalles entre les prises pour éviter l'accumulation du produit. Le contrôle régulier de la fonction rénale s'impose alors. Ces médicaments sont à éviter chez la femme enceinte, sauf en dernier recours.

CAPRÉOMYCINE

La capréomycine est un bactéricide de la classe des polypeptides dérivé de *Streptomyces capreolus*.

Son effet bactéricide peut être utile chez les malades porteurs de bacilles résistants à la streptomycine, à la kanamycine et à l'amikacine. Il n'y a aucune résistance croisée avec les autres aminosides.

Préparation et posologie

Le sulfate de capréomycine se présente sous la forme d'une poudre blanche stérile dans des ampoules scellées contenant chacune 1000 unités, soit à peu près l'équivalent d'1 g de capréomycine base. Cette poudre doit être dissoute dans 2 ml de soluté de chlorure de sodium à 0,9 %, 2 à 3 minutes étant nécessaires pour une dissolution complète. La posologie normale est de 1 g en prise quotidienne unique, avec un maximum de 20 mg/kg, pendant 40 à 120 jours. A l'issue de ce délai, le nombre de prises doit être abaissé à 2 ou 3 par semaine, car le risque d'effets secondaires importants augmente alors considérablement.

Réactions indésirables

Les effets secondaires sont semblables à ceux de la streptomycine, à savoir acouphènes et vertiges essentiellement, mais avec un moindre risque de surdité. Des lésions rénales accompagnées d'une élévation de la créatinine sérique et urinaire peuvent survenir. Des cas d'hypokaliémie, d'hypocalcémie et d'hypomagnésémie ont été également signalés. Les réactions cutanées généralisées et l'hépatite s'observent rarement. Les points d'injection peuvent être douloureux et enfler si l'injection intramusculaire n'est pas assez profonde.

Précautions d'emploi

Il faut éviter si possible d'administrer de la capréomycine à des patients atteints de troubles de l'audition ou de la fonction rénale. Pendant le traitement, on surveillera les taux sériques d'urée et d'électrolytes. Ce produit est contre-indiqué chez la femme enceinte et n'est pas conseillé chez l'enfant.

ETHIONAMIDE (OU PROTIONAMIDE)

L'éthionamide et le protionamide sont des bactéricides de la classe des thioamides. Leur structure chimique ressemble à celle de la thioacétazone avec laquelle on observe fréquemment une résistance croisée partielle. (Les bacilles résistants à la thioacétazone sont souvent sensibles aux thioamides, mais l'inverse est rarement vrai.)

Avant l'avènement de la rifampicine, l'éthionamide (ou le protionamide, les deux médicaments étant similaires quant à leurs effets bactéricides et aux réactions indésirables qu'ils provoquent) était un élément de base des schémas thérapeutiques conçus pour des malades tuberculeux dont les bacilles étaient résistants à l'isoniazide et à la streptomycine.

Administration et posologie

L'éthionamide et le protionamide sont administrés normalement sous la forme de comprimés contenant 125 mg ou 250 mg du produit. La dose quotidienne optimale ne doit pas dépasser 15 à 20 mg/kg ou 1 g. La posologie habituelle varie de 500 mg à 1 g par jour, selon le poids corporel et la tolérance du malade. Rares sont les personnes qui peuvent prendre plus de 750 mg par jour (750 mg pour un poids corporel de 50 kg ou plus et 500 mg pour un poids corporel inférieur à 50 kg).

Il arrive que le médicament soit mieux accepté lorsqu'il est pris dans du jus d'orange ou du lait, après avoir bu du lait, ou au coucher pour éviter les nausées. En cas de traitement sous surveillance directe, on peut faire prendre une dose quotidienne de 750 mg de la manière suivante : 250 mg sous stricte surveillance et 500 mg en auto-administration 10 à 12 heures plus tard.

Réactions indésirables

On considère en général que le protionamide est moins désagréable et mieux toléré que l'éthionamide, mais les réactions indésirables sont pratiquement les mêmes dans les deux cas, à savoir principalement : épigastralgie, anorexie, nausées, goût métallique et éructations sulfureuses. Des vomissements et une salivation excessive peuvent se produire. La tolérance dépend des populations : ces médicaments sont généralement bien tolérés en Afrique et en Asie.

On observe parfois des réactions psychotiques, notamment des hallucinations et des états dépressifs. L'hypoglycémie est une réaction rare mais dangereuse, surtout et évidemment chez les diabétiques.

Des hépatites surviennent dans environ 10 % des cas mais elles sont rarement graves. Lorsque le foie subit des lésions importantes, on observe un ictère et des manifestations hautement symptomatiques avec élévation prolongée des transaminases (6 à 8 semaines) : il faut alors interrompre le traitement.

L'administration prolongée de ces médicaments à forte dose peut provoquer une hypothyroïdie et un goitre car ils ont un effet antithyroïdien. Ces réactions disparaissent lorsque l'on interrompt le traitement.

D'autres effets secondaires comme la gynécomastie, les troubles de la menstruation, l'impotence, l'acné, les céphalées et les neuropathies périphériques surviennent rarement.

Précautions d'emploi

Ces médicaments ne doivent pas être administrés aux femmes enceintes car ils se sont révélés tératogènes chez l'animal. Une surveillance attentive s'impose dans les cas de diabète, d'alcoolisme, de pathologie hépatique ou de troubles mentaux.

OFLOXACINE ET CIPROFLOXACINE

L'ofloxacin et la ciprofloxacine sont des produits faiblement bactéricides de la famille des fluoroquinolones. Tous deux ont des effets bactéricides *in vitro* sur *M. tuberculosis*. Aucun n'a été soumis à des essais cliniques contrôlés approfondis mais la pharmacocinétique de la concentration minimale inhibitrice suggère que l'ofloxacin serait préférable en monothérapie, au même titre que d'autres médicaments efficaces. Il n'y a aucune résistance croisée avec d'autres antituberculeux mais une résistance croisée complète existe entre l'ofloxacin et la ciprofloxacine (ainsi qu'entre ces produits et les autres fluoroquinolones comme la lévofloxacin). Toutefois, cette résistance peut être incomplète si elle se manifeste à faible dose.

Présentation et posologie

Les fluoroquinolones se présentent sous la forme de comprimés contenant :

- 200 mg ou 400 mg d'ofloxacin
- 250 mg ou 500 mg de ciprofloxacine

La posologie habituelle est la suivante : 600 à 800 mg (3 à 4 comprimés) d'ofloxacin par jour ou 1 000 à 1 500 mg (4 à 6 comprimés) de ciprofloxacine par jour pendant la phase initiale. En cas de problèmes de tolérance à 800 mg, on peut ramener la dose quotidienne à 400 mg d'ofloxacin pendant la phase d'entretien. Pour ces deux produits, on peut administrer la dose quotidienne en une fois (notamment en cas de surveillance directe) ou en deux fois, à 12 heures d'intervalle.

Réactions indésirables

Les réactions indésirables, peu fréquentes, sont des troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements) ou des symptômes en rapport avec le système nerveux central (par exemple, vertiges, céphalées, sautes d'humeur et, rarement, convulsions).

Précautions d'emploi

Ne pas donner ces médicaments aux femmes enceintes et aux enfants car ils peuvent freiner le développement et provoquer des lésions des cartilages en période de croissance.

En raison du risque d'interactions médicamenteuses, il convient d'éviter pendant le traitement les antiacides, le fer, le zinc et le sucralfate.

CYCLOSERINE (OU TERIZIDONE)

La cyclosérine est bactériostatique aux posologies habituelles et la térizidone est une association de deux molécules de cyclosérine. Cet antibiotique ne donne pas lieu à une résistance croisée avec d'autres médicaments. Il était utile pour prévenir la résistance à l'éthionamide dans les schémas thérapeutiques (éthionamide, cyclosérine, pyrazinamide ou kanamycine) utilisés avant l'avènement de la rifampicine. Aujourd'hui, son intérêt réside dans sa capacité à éviter l'apparition de résistances à d'autres médicaments de réserve.

Présentation et posologie

Ce principe actif est administré par voie orale dans des comprimés ou des gélules contenant :

- 250 mg de cyclosérine ou
- 300 mg de térizidone.

La posologie maximale est de 15 à 20 mg/kg par jour ; la posologie usuelle est la suivante : 500 à 750 mg de cyclosérine ou 600 mg de térizidone. Rares sont les patients qui tolèrent plus de 750 mg par jour, ou 500 mg par jour au cours de la phase d'entretien. La dose quotidienne peut être administrée en deux prises :

- cyclosérine : 250 mg le matin et 500 mg 12 heures après.
- térizidone : 300 mg deux fois par jour à 12 heures d'intervalle.

Réactions indésirables

Les effets indésirables sont les suivants : vertiges, troubles de l'élocution, convulsions, céphalées, tremblements, insomnie, confusion mentale, dépression et troubles du comportement. Le risque le plus grave étant le suicide, il convient de surveiller attentivement l'état mental du sujet traité. On a observé très rarement des réactions d'hypersensibilité généralisées ou des hépatites.

Précautions d'emploi

En raison du risque de réactions indésirables, il est essentiel d'instaurer une surveillance des réactions du système nerveux central lorsque l'on prescrit de la cyclosérine. Il est parfois recommandé d'administrer de petites doses d'un tranquillisant pour éviter des réactions indésirables mineures comme l'insomnie. La pyridoxine peut atténuer les effets sur le système nerveux central. Il faut demander aux infirmières chargées du traitement des patients hospitalisés et aux familles des malades soignés en ambulatoire de signaler immédiatement tout état dépressif ou trouble de la personnalité inhabituel.

On doit éviter de faire prendre de la cyclosérine ou de la térizidone à des patients ayant des antécédents d'épilepsie, de maladie mentale ou d'alcoolisme, et ne les utiliser qu'avec de grandes précautions chez les insuffisants rénaux.

ACIDE P-AMINOSALICYLIQUE (PAS)

Le PAS est un agent bactériostatique dont le principal intérêt résidait dans le fait qu'il accompagnait utilement l'isoniazide pour prévenir l'apparition de résistances à ce dernier. Fréquemment utilisé il y a une trentaine d'année, il ne l'est plus guère aujourd'hui.

Présentation et posologie

Le PAS est volumineux et désagréable à prendre en raison des troubles digestifs qu'il provoque. Deux formes pharmaceutiques sont sur le marché :

- des comprimés dragéifiés contenant du *p*-aminosalicylate de sodium à raison de 0,5 g de PAS par comprimé
- des granulés de PAS avec un enrobage acidorésistant se dissolvant rapidement en milieu neutre. Les granulés sont fournis dans des sachets contenant chacun 4 g de produit.

La posologie de la forme courante (comprimés) est de 150 mg/kg ou 10 à 12 g par jour en deux prises. Le schéma recommandé est le suivant : 5 à 6 g (10 à 12 comprimés) toutes les 12 heures. La posologie quotidienne des granulés est la même. Il semblerait cependant qu'une dose plus faible de granulés (4 g toutes les 12 heures, soit 8 g par jour) puisse donner des concentrations sanguines satisfaisantes et soit mieux tolérée.

Réactions indésirables

Les troubles de la digestion, des dermites généralisées ou d'autres réactions d'hypersensibilité, comme un dérèglement de la fonction hépatique, comptent parmi les principaux effets indésirables. On observe parfois des hypokaliémies.

L'anorexie, les nausées, les vomissements et les douleurs abdominales sont plus fréquents que la diarrhée. On peut les atténuer en administrant le médicament après une collation ou avec du lait. On ne doit pas demander au patient s'il tolère le médicament, car une personne qui s'attend à avoir des nausées et des vomissements risque bien davantage d'éprouver de tels effets. On attendra donc plutôt qu'il les signale spontanément. Dans ce cas, il peut être nécessaire de réduire légèrement les doses, puis de les ramener graduellement au niveau initial en quelques jours.

En raison de l'effet antithyroïdien du PAS, l'administration prolongée de doses importantes peut entraîner une hypothyroïdie et un goitre. Ces réactions disparaissent à l'arrêt du traitement.

Précautions d'emploi

Il vaut mieux éviter le PAS en cas d'insuffisance rénale car il peut exacerber l'acidose. Le sel de sodium ne doit pas non plus être prescrit dans les cas où un régime hyposodé est indiqué. Les anciennes préparations (comprimés) contenaient un excipient (bentonite) qui freinait l'absorption de la rifampicine. Les nouvelles (granulés) n'ont pas un tel effet. Un test urinaire (au chlorure ferrique) est disponible.¹

¹ Horne NW, ed. Modern drug treatment of tuberculosis, 7^e éd. Londres, Chest, Heart and Stroke Association, 1990.

ANNEXE 4 EXEMPLES DE QUANTITES DE COMPRIMES
D'ANTITUBERCULEUX A ADMINISTRER EN FONCTION DU POIDS

Tableau 1 Modèles de schémas (de la catégorie 1) pour le traitement des adultes avec des médicaments antituberculeux isolés^a

	POIDS EN KG			
	30-39	40-54	55-70	>70
Phase initiale – tous les jours :				
H 100 mg	1,5	2,5	3	3,5
R 150 mg	2	3	4	5
Z 400 mg	2	3	4	5
E 400 mg	1,5	2	3	3,5
Phase d'entretien – tous les jours :				
Soit H 100 mg	1,5	2,5	3	3,5
R 150 mg	2	3	4	5
Soit H 100 mg	1,5	2,5	3	3,5
E 400 mg	1,5	2	3	3,5
Phase d'entretien – 3 fois par semaine				
H 300 mg	1	1,5	2	2,5
R 150 mg	2	3	4	5

^a D'après *Guidelines for tuberculosis treatment in adults and children in national tuberculosis programmes*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1991 (document WHO/TUB/91.161); et *Prise en charge de la tuberculose : guide pour les pays à faibles revenus*, 5^e éd. Paris, Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, 2000.

Tableau 2 Modèles de schémas pour le traitement des adultes avec des associations de médicaments antituberculeux à doses fixes^a

	POIDS EN KILOS			
	30-39	40-54	55-70	>70
Phase initiale – tous les jours				
HRZE (75 mg + 150 mg + 400 mg + 275 mg)	2	3	4	5
Ou: HRZ (75 mg + 150 mg + 400 mg)	2	3	4	5
Catégorie II: ajouter S (ampoule de 1 g) pendant 2 mois	0,5	0,75	1	1
Phase d'entretien – tous les jours				
Soit HR (75 mg + 150 mg)	2	3	4	5
Catégorie II : ajouter E (400 mg)	1,5	2	3	3
soit HE (150 mg + 400 mg)	1,5	2	3	3
Phase d'entretien – 3 fois par semaine				
HR (150 mg + 150 mg)	2	3	4	5
Catégorie II: ajouter E (400 mg)	2	4	6	6

^a D'après Blomberg B et al. *Informal consultation on 4-drug fixed dose combinations compliant with the WHO model list of essential drugs*, Genève, 15-17 août 2002. Genève, Organisation mondiale de la Santé (non publié).

Tableau 3 Modèles de schémas (catégorie I) pour le traitement des enfants avec des médicaments antituberculeux isolés^a

	POIDS EN KILOS		
	5-10	11-20	21-30
Phase initiale – tous les jours			
H 100 mg	1/2	1	2
R 150 mg	1/2	1	2
Z 400 mg	1/2	1	2
E 400 mg	–	–	1
S 1 g (en cas de méningite tuberculeuse)	0,25	0,33	0,5
Phase d'entretien – tous les jours			
H 100 mg	1/2	1	2
R 150 mg	1/2	1	2
Phase d'entretien – 3 fois par semaine			
H 100 mg	1	1 1/2	3
R 150 mg	1/2	1	2

^a D'après *Guidelines for tuberculosis treatment in adults and children in national tuberculosis programmes*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1991 (document WHO/TUB/91.161).

Tableau 4 Modèles de schémas pour le traitement des enfants avec des associations à doses fixes de médicaments antituberculeux (formes pédiatriques)^a

	POIDS EN KILOS					
	JUSQU'À 7	8-9	10-14	15-19	20-24	25-29
Phase initiale – tous les jours						
HRZ (30 mg + 60 mg + 150 mg)	1	1 1/2	2	3	4	5
E 400 mg	–	–	–	–	1	1
S 1 g	0,25	0,25	0,25	0,33	0,50	0,50
Phase d'entretien – tous les jours						
HR (30 mg + 60 mg)	1	1 1/2	2	3	4	5
Phase d'entretien – 3 fois par semaine						
HR (60 mg + 60 mg)	1	1 1/2	2	3	4	5

^a D'après Blomberg B et al. *Informal consultation on 4-drug fixed dose combinations compliant with the WHO model list of essential drugs*, Genève, 15-17 août 2002. Genève, Organisation mondiale de la Santé (non publié).

ANNEXE 5 LISTE DE PRIX DE REFERENCE DES MEDICAMENTS ANTITU-
BERCULEUX ESSENTIELS

Médicaments ^a	Forme pharmaceutique/dosage	Quantités	Prix in- dicatifs du MSH (US\$) ^b	Prix GDF (US\$) ^c	
Isoniazide	Comprimés	100 mg	1000	3,30	-
		300 mg	1000	7,00	3,65 (vrac)
			672	-	3,76 (blister)
Rifampicine	Comprimés ou gélules	150 mg	1000	27,70	-
		300 mg	1000	50,60	-
Pyrazinamide	Comprimés	400 mg	1000	20,80	12,64 (vrac)
			672	-	9,81 (blister)
		500 mg	1000	26,50	-
Ethambutol	Comprimés	400 mg	1000	19,30	10,92 (vrac)
			672	-	8,67 (blister)
Isoniazide + rifampicine	Comprimés	100 mg + 150 mg	1000	21,60	11,66 (vrac)
			672	-	8,87 (blister)
		150 mg + 300 mg		45,50	21,40 (vrac)
		150 mg + 400 mg	1000	22,20	11,77 (vrac)
			672	-	8,92 (blister)
Isoniazide + rifampicine + pyrazinamide + éthambutol	Comprimés	75 mg + 150 mg + 400 mg + 275 mg	1000		30,50 (vrac)
			672		22,00 (blis- ter)
Isoniazide + thioacétazone	Comprimés	100 mg + 50 mg + 300 mg + 150 mg	1000	4,30	-
					9,30
Streptomycine	Poudre pour injec- tions	1 g de base en am- poule	100	7,41	-
		0,75 g de base en ampoule	100	-	2,70
Eau pour injec- tions		5 ml en ampoule	100	2,46	1,75

(Voir notes à la page suivante)

^a Médicaments essentiels : liste modèle de l'OMS (révisée en avril 2002) 12^e éd. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002.

^b Prix médian d'après McFadyen JE, ed. *International drug price indicator guide*. Boston, MA, Management Sciences for Health (MSH) en collaboration avec l'Organisation mondiale de la Santé; mis à jour annuellement. MSH Center for Pharmaceutical Management, 4301 North Fairfax Dr, Suite 400, Arlington VA 22203-1627, Etats-Unis d'Amérique. Fax 1(703) 524-7898. E-mail cpm@msh.org. Site web : <http://www.msh.org>.

^c Prix consentis par l'intermédiaire du Dispositif mondial d'approvisionnement en médicaments (GDF) en septembre 2002 (www.globaldrugfacility.org). Le GDF est un mécanisme destiné à rendre plus accessibles des médicaments antituberculeux de qualité pour favoriser l'extension de la stratégie DOTS. Il doit permettre aux gouvernements et aux ONG de mettre en œuvre des programmes de lutte antituberculeuse efficaces, basés sur la stratégie DOTS. En assurant en temps voulu un approvisionnement en médicaments antituberculeux de qualité, le GDF complétera les autres activités conçues pour améliorer la couverture et la qualité de la lutte mondiale contre la tuberculose. Il est situé au siège de l'OMS et géré par le secrétariat du programme Halte à la tuberculose. Bien que fonctionnel depuis relativement peu de temps, le GDF a déjà eu un impact significatif sur les prix des médicaments : c'est ainsi qu'un traitement quotidien de 6 mois coûte maintenant moins de US\$ 10, soit un tiers de moins que les prix internationaux précédents.

Le GDF propose les services suivants : un mécanisme de subventions pour les médicaments antituberculeux et le matériel diagnostique ; un dispositif d'achats directs pour les pays ou les donateurs désireux d'utiliser leurs propres ressources pour acheter des médicaments à des prix préférentiels ; un système en ligne WEBBUY permettant 1) au GDF de placer électroniquement des commandes au nom des bénéficiaires de subventions 2) aux bénéficiaires de subventions de se renseigner sur la livraison de leurs commandes et 3) aux acheteurs qui remplissent les conditions requises pour utiliser le mécanisme d'achats directs du GDF de placer leurs commandes et de se renseigner sur leur livraison au moyen d'Internet ; et enfin, une liste de produits et de laboratoires pharmaceutiques recommandés pour les pays désireux d'utiliser leur propre dispositif d'approvisionnement et leurs propres ressources (www.stoptb.unwebbuy.org).

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et tous les droits y afférents lui sont réservés. Il peut être cependant librement commenté, résumé, reproduit ou traduit en partie, mais non pour être vendu ou utilisé à des fins commerciales.

Les demandes de renseignements et d'autorisation pour la traduction de l'intégralité du document ou pour l'utilisation à des fins commerciales doivent être adressées au Bureau de Halte à la tuberculose, Organisation mondiale de la Santé à Genève (Suisse). Celui-ci sera heureux de donner les dernières informations sur tout changement apporté au texte, les nouvelles éditions prévues ainsi que les réimpressions, les adaptations régionales et les traductions déjà disponibles.



Programme mondial de lutte contre la tuberculose
Organisation mondiale de la Santé

20, avenue Appia
CH – 1211 Genève 27
Suisse

Téléphone : 41 22 791 3504
Télécopie : 41 22 791 4268