

9.1 INTRODUCTION**Objectifs du traitement antituberculeux**

1. Guérir le malade de sa tuberculose.
2. Eviter le décès que peut entraîner une tuberculose évolutive ou ses effets tardifs.
3. Eviter les rechutes de la TB.
4. Eviter le développement de pharmacorésistances.
5. Diminuer la transmission de la maladie à d'autres personnes.

EN PRATIQUE

Correctement mis en œuvre, le traitement antituberculeux atteint ces objectifs.

Traitement antituberculeux efficace = administration correcte de la chimiothérapie de brève durée

Nous savons depuis plus de 100 ans que *M. tuberculosis* est responsable de la TB et nous disposons de médicaments antituberculeux efficaces depuis près de 50 ans. Pourtant, actuellement, jamais la tuberculose n'a posé un problème aussi grave dans le monde. Pourquoi? Ce n'est pas l'absence de traitements efficaces qui est en cause. Correctement mise en œuvre, la chimiothérapie de brève durée (CBD) permet d'atteindre les objectifs du traitement antituberculeux énumérés ci-dessus. C'est un problème d'organisation: comment administrer correctement la CBD? C'est dans la qualité de la gestion du programme de lutte antituberculeuse que se trouve la réponse. Le Chapitre 2 décrit le cadre organisationnel pour que ces programmes soient efficaces.

Schémas thérapeutiques normalisés

Il existe de nombreux schémas thérapeutiques possibles pour le traitement de la TB. L'OMS et l'UICMR recommandent des schémas normalisés. Le programme national de lutte antituberculeuse (PNAT) dans votre pays préconise les schémas à administrer. Correctement mis en œuvre, ils permettent d'atteindre les objectifs du traitement antituberculeux. Les régimes sont abordables. La Banque mondiale reconnaît d'ailleurs que la CBD est l'une des interventions en matière de santé ayant le meilleur rapport coût-efficacité. Le dispositif mondial pour l'approvisionnement en médicaments antituberculeux (GDF, Global

Drug Facility) veille à garantir un accès ininterrompu à des antituberculeux de qualité au meilleur prix (<http://stoptb.org/GDF>).

Les antituberculeux de première intention

Le tableau suivant énumère les antituberculeux de première intention avec leur mode d'action, leur efficacité et la posologie recommandée. Celle-ci est identique pour les adultes et les enfants

Antituberculeux de première intention (abréviation)	Mode d'action	Efficacité	Posologie recommandée (mg/kg)	
			quotidienne	tri-hebdomadaire
isoniazide (H)	bactéricide	forte	5	10
rifampicine (R)	bactéricide	forte	10	10
pyrazinamide (Z)	bactéricide	moindre	25	35
streptomycine (S)	bactéricide	moindre	15	15
éthambutol (E)	bactériostatique	moindre	15	(30)
thioacétazone (T)	bactériostatique	moindre	2.5	sans objet

Les présentations et les associations de ces médicaments variant d'un pays à l'autre, il convient de suivre les recommandations du manuel du PNAT.



Traitement intermittent

La thioacétazone est le seul antituberculeux essentiel qui **ne soit pas** efficace en traitement intermittent. Il ne faut en aucun cas administrer ce principe actif à des patients que l'on sait ou soupçonne être VIH-positifs. L'efficacité de l'éthambutol en traitement intermittent n'a pas été démontrée.

Thioacétazone

Certains pays utilisent encore ce médicament (en général en association avec l'isoniazide pour la phase d'entretien). L'OMS le déconseille néanmoins à cause du risque de toxicité grave, notamment chez le sujet infecté par le VIH. Il convient donc de remplacer la thioacétazone par l'éthambutol, en particulier dans les régions où le VIH est courant. Il devient de plus en plus aisé de trouver les ressources nécessaires pour cette substitution. Le prix de la rifampicine baisse et le GDF donne désormais accès à des antituberculeux de qualité et à faible coût dans davantage de pays.



Quand la thioacétazone continue d'être utilisée, il est indispensable d'avertir les patients du risque de réactions cutanées sévères. Il faut leur conseiller d'interrompre immédiatement le traitement et de se présenter dans un service de santé si des démangeaisons ou une réaction cutanée surviennent.

9.2 MODE D'ACTION DES MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX

Chez un sujet donné, la population de bacilles tuberculeux se compose des groupes suivants:

- bacilles métaboliquement actifs, en multiplication continue dans les cavités;
- bacilles à l'intérieur de cellules, comme les macrophages;
- bacilles semi-quiescents (persistants) ayant une activité métabolique occasionnelle, par poussées;
- bacilles quiescents disparaissant ou mourant d'eux-mêmes.

La diversité des antituberculeux permet d'agir sur les différents groupes de bacilles.

EN PRATIQUE

La longueur du traitement antituberculeux s'explique par la difficulté de détruire les bacilles semi-quiescents.



Bactéricides

L'**isoniazide** détruit 90% de la population bacillaire totale pendant les premiers jours du traitement. Il a une efficacité maximale sur les bacilles métaboliquement actifs, en multiplication continue.

La **rifampicine** arrive à détruire les bacilles semi-quiescents que l'isoniazide n'atteint pas.

Le **pyrazinamide** détruit les bacilles en milieu acide, à l'intérieur des cellules, comme dans les macrophages, par exemple.

Action stérilisante

Cela signifie la destruction de tous les bacilles. Les persistants sont les plus difficiles à détruire. La destruction de tous les bacilles a pour but d'empêcher les rechutes. La rifampicine est le médicament doté de la plus forte action stérilisante. Son efficacité rend possible la chimiothérapie **de brève durée**. Le pyrazinamide a aussi une bonne action stérilisante car il détruit les bacilles intracellulaires.



Prévention de la pharmacorésistance

Une population de bacilles tuberculeux qui n'a jamais été exposée à des médicaments antituberculeux renfermera naturellement en son sein quelques mutants résistants. Exposés à un principe actif antituberculeux, ces mutants se multiplieront et remplaceront les bacilles sensibles dans les circonstances suivantes:

- a) association d'antituberculeux inadaptée;
- b) mauvais mis en œuvre du traitement antituberculeux.

L'isoniazide et la rifampicine sont les plus efficaces pour éviter l'apparition de résistances aux autres médicaments. La streptomycine et l'éthambutol sont légèrement moins efficaces.

9.3 SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ANTITUBERCULEUX

Ils comportent une phase initiale (ou intensive) et une phase d'entretien. La phase initiale est conçue pour détruire rapidement les bacilles au stade de la multiplication active et les bacilles semi-quiescents, ce qui réduit la durée de la période contagieuse. La phase d'entretien continue d'éliminer les bacilles qui se multiplient et permet de réduire le nombre des échecs et des rechutes. Les principes thérapeutiques sont les mêmes pour tous les sujets tuberculeux (adultes comme enfants).



9.3.1 Nouveaux cas

Phase initiale (2 mois)

Une destruction rapide des bacilles tuberculeux s'opère lors de la phase initiale. La contagiosité disparaît en 2 semaines environ et l'état des malades s'améliore tandis que les symptômes régressent. Dans la grande majorité des cas de TBP à frottis positif, on obtient des frottis négatifs en deux mois. Le traitement sous supervision directe (TSD) est indispensable au cours de cette phase pour s'assurer que le malade prend bien chaque dose, ce qui évite ainsi le développement de résistances vis-à-vis de la rifampicine. Le risque de pharmacorésistance est plus élevé en début de traitement, lorsqu'il y a une nombreuse population bacillaire.

Phase d'entretien (4 à 6 mois)

Au moment d'entreprendre la phase d'entretien, la population bacillaire est réduite et il y a moins de risque de sélectionner des mutants pharmacorésistants. Le sujet a donc besoin de moins de médicaments mais pendant plus longtemps afin d'éliminer les derniers bacilles. Leur destruction permettra d'éviter les rechutes. L'idéal est de poursuivre le



TSD lorsque le sujet continue de prendre de la rifampicine pendant la phase d'entretien. Si ce n'est toutefois pas possible dans les conditions locales, la deuxième solution consiste à mettre en place une surveillance aussi rigoureuse que possible, hebdomadaire par exemple.

Si la rifampicine n'est pas prescrite pour la phase d'entretien, on remet en général aux patients la quantité de médicaments nécessaire pour un mois de traitement auto-administré.

9.3.2 Retraitement

La phase initiale dure 3 mois sous supervision directe, la phase d'entretien 5 mois sous surveillance rapprochée.

9.3.3 Codification des schémas thérapeutiques antituberculeux

Une codification a été fixée pour les schémas thérapeutiques antituberculeux. Une lettre code chaque antituberculeux (voir le tableau page section 9.1) et le traitement comporte deux phases. Le premier chiffre donne la durée en mois de la phase concernée. Le chiffre accompagnant la lettre en indice (par ex. ₃) indique, pour le médicament en question, le nombre de doses par semaine. Lorsqu'il n'y a aucun chiffre en indice, cela signifie que le médicament doit être pris tous les jours. Les médicaments de substitution éventuels sont indiqués par des lettres entre parenthèses.

Exemples

2 SHRZ/6 HE. C'est un schéma courant.

2 SHRZ représente la **phase initiale**. Sa durée est de 2 mois. Le traitement est quotidien (aucun chiffre en indice, par ex. 3, après les lettres) et se compose de streptomycine (S), d'isoniazide (Z), de rifampicine (R) et de pyrazinamide (Z).

6 HE représente la **phase d'entretien**. Sa durée est de six mois. Le traitement est quotidien et se compose d'isoniazide (H) et d'éthambutol (E).

2 SHRZ/4 H₃R₃. Certains pays disposent de ressources suffisantes pour prescrire la rifampicine en phase d'entretien comme en phase initiale.

La **phase initiale, 2 SHRZ**, est la même que dans l'exemple précédent.

4 H₃R₃ représente la **phase d'entretien**. Sa durée est de 4 mois avec la prise trihebdomadaire d'isoniazide et de rifampicine (chiffre ₃ en indice après les lettres).



9.3.4 Schémas thérapeutiques recommandés

Plusieurs schémas thérapeutiques sont possibles. Celui qui sera recommandé dépendra de la catégorie de diagnostic dans laquelle rentre le malade (voir Chapitre 8). Le tableau suivant expose les différents schémas possibles pour chaque catégorie de diagnostic. En cette matière, il convient de respecter les recommandations du PNAT et de se référer à son manuel.

Schémas thérapeutiques recommandés pour chaque catégorie diagnostique

(Organisation mondiale de la Santé: *Traitement de la tuberculose. Principes à l'intention des programmes nationaux. Troisième édition.* Genève, 2003) (WHO/CDS/TB/2003.313)

Catégories diagnostiques	Cas concernés	Schémas thérapeutiques:	
		Phase initiale (tous les jours ou 3 fois par semaine) ^a	Phase d'entretien (tous les jours ou 3 fois par semaine) ^a
I	Nouveaux cas à frottis positif. Nouveaux cas de TPB à frottis négatif et lésions parenchymateuses étendues. Grave infection à VIH concomitante ou formes sévères de TBEP	2HRZE^b	4HR (ou 6HE tous les jours^c)
II	Cas de TBP à frottis positif précédemment traités: - rechute - traitement après interruption - échec ^d .	2 HRZES/1HRZE	5HRE
III	Nouveau cas de TBP à frottis négatif (autre que ceux de la catégorie I). Formes moins sévères de TBEP.	2HRZE^e	4HR (or 6HE daily^c)
IV	Cas de TB chroniques et TB-MR (à frottis positif après retraitement sous surveillance) ^f .	Des schémas normalisés ou individualisés spécialement conçus sont proposés pour cette catégorie (voir à ce sujet le Chapitre 5 des Principes à l'intention des programmes nationaux de l'OMS).	



- ^a Une prise de médicaments sous supervision directe est nécessaire au cours de la phase initiale du traitement des cas à frottis positif, et pour tout traitement utilisant la rifampicine.
- ^b On peut utiliser la streptomycine à la place de l'éthambutol. En cas de TB méningée, remplacer l'éthambutol par la streptomycine.
- ^c Ce schéma peut être associé à un taux d'échec thérapeutique et de rechute supérieur à celui que l'on observe avec le traitement de 6 mois à la rifampicine au cours de la phase d'entretien (voir la section 4.8 des Principes à l'intention des programmes nationaux)
- ^d Chaque fois que cela est possible, il convient de faire un antibiogramme avant de prescrire un traitement de la catégorie II en cas d'échec thérapeutique. En cas de TB-MR avérée, ce sont alors les schémas de la catégorie IV que l'on recommande (voir à ce sujet le chapitre Chapitre 5 des Principes à l'intention des programmes nationaux de l'OMS).
- ^e L'éthambutol peut être omis au cours de la phase initiale du traitement de TBP non cavitaires à frottis négatif si les malades sont VIH-négatifs, infectés par des bacilles pleinement sensibles aux médicaments ou s'il s'agit de jeunes enfants atteints d'une TB primaire.
- ^f Pour les sujets en contact avec des malades atteints de TB-MR diagnostiquée par la culture, on pratiquera dans les meilleurs délais une culture et un antibiogramme.

Certaines autorités recommandent une phase d'entretien de 7 mois avec prise quotidienne d'isoniazide et de rifampicine (7 HR) pour les malades de la catégorie I souffrant des formes suivantes de TB: méningite tuberculeuse, TB miliaire ou vertébrale s'accompagnant de signes neurologiques.

Il faut recommander les associations en proportions fixes (ADF) dès qu'elles sont disponibles, notamment pour les schémas thérapeutiques incluant la rifampicine dans la phase d'entretien ou dans les cas où la supervision directe n'est pas pleinement garantie.

9.3.5 Utilisation de la streptomycine dans les zones à forte prévalence du VIH

- Dans les populations à forte prévalence de la TB-VIH, les services de soins de la TB sont souvent débordés. Il arrive alors que la charge lourde de travail du personnel, le manque de motivation et la pénurie de ressources aient pour conséquence une insuffisance de stérilisation des aiguilles et des seringues utilisées pour injecter la streptomycine. Or, sans une stérilisation rigoureuse, il y a un risque de transmission du VIH et d'autres agents infectieux véhiculés par le sang.
- Les injections de streptomycine sont très douloureuses pour les malades cachectiques infectés par le VIH.
- De nombreux PNAT recommandent désormais l'utilisation de l'éthambutol à la place de la streptomycine.

9.3.6 Utilisation des antituberculeux chez l'enfant

Les schémas thérapeutiques et les posologies en mg/kg sont identiques chez l'adulte et l'enfant. En général, les antituberculeux sont très bien

tolérés chez l'enfant et les effets secondaires graves sont rares. Il ne faut pas prescrire de thioacétazone à un enfant infecté par le VIH. Dans la mesure où l'on ne dépasse pas la posologie recommandée, l'éthambutol est sans danger même quand l'enfant est trop jeune pour signaler rapidement des problèmes de vision. Comme il est rare que les antituberculeux soient présentés sous forme de sirop, on administre aux enfants des comprimés fractionnés en fonction du poids.

Le personnel de santé doit désigner l'adulte qui s'occupera du traitement de l'enfant, en général la mère mais pas toujours. Si un enfant est infecté par le VIH, le parent est souvent malade lui aussi. En cas de décès avant la fin du traitement, certaines perturbations du cadre familial se produisent couramment. Il arrive par exemple que la famille expédie l'enfant dans un village pour y être élevé par d'autres parents. On court alors le risque d'avoir une mauvaise observance du traitement et des résultats indésirables. Le personnel des services de santé doit prendre connaissance de la situation familiale et sociale de l'enfant et organiser le transfert du traitement le cas échéant.

9.4 SCHEMAS THERAPEUTIQUES ANTITUBERCULEUX: QUESTIONS ET REPONSES

Pourquoi utiliser 4 médicaments pendant la phase initiale?

- * Il existe un degré élevé de résistance primaire dans certaines populations.
- * L'utilisation d'un schéma thérapeutique comportant 3 médicaments fait courir le risque de sélectionner des mutants résistants, particulièrement chez les malades ayant une forte charge bacillaire, par exemple. en cas de TBP cavitaires ou de patient également séropositif pour le VIH.
- * Le schéma avec 4 médicaments diminue le risque de pharmacorésistance, d'échecs thérapeutiques et de rechutes.

Pourquoi emploie-t-on le pyrazinamide seulement pendant la phase initiale?

- * L'effet stérilisant du pyrazinamide est maximal pendant les 2 premiers mois.
- * La prolongation de son utilisation est pratiquement dénuée d'intérêt.

Est-il possible d'avoir une phase d'entretien de 4 mois?

- * C'est possible si la rifampicine est administrée pendant toute la durée du traitement (par exemple 2SHRZ/4HR, par ex.). La raison en est que l'isoniazide et la rifampicine sont tous deux des bactéricides puissants.



Dans la phase d'entretien classique de 6 mois (6HE ou 6HT), l'isoniazide est le seul bactéricide puissant.

9

Quand faut-il prescrire des schémas thérapeutiques comprenant l'administration de la rifampicine pendant toute la durée du traitement?

- * Bien que le coût élevé de la rifampicine ait empêché certains pays de faire appel à ces schémas thérapeutiques, la baisse du prix de ce principe actif le met de plus en plus à leur portée.
- * Comme la rifampicine doit être administrée sous supervision directe, les programmes de lutte antituberculeuse doivent prévoir les ressources nécessaires pour que ce soit bien le cas.

Pourquoi est-il si important d'éviter l'apparition de la résistance à la rifampicine?

- * La rifampicine est l'antituberculeux le plus efficace et il est improbable qu'un nouveau principe actif puisse être mis à notre disposition dans un avenir proche. Si la résistance à la rifampicine venait à se généraliser, la TB deviendrait incurable.

Comment éviter la résistance à la rifampicine?

- * De mauvais programmes de lutte antituberculeuse, le manque de supervision du traitement, les erreurs de prescription commises par les praticiens, la mauvaise absorption chez les patients VIH-positifs et l'utilisation de la rifampicine seule expliquent l'apparition de cette résistance. Le meilleur moyen de prévenir le problème consiste à renforcer les PNAT et à assurer autant que possible la supervision directe des traitements. Il importe de recourir à des méthodes d'administration des médicaments qui évitent le danger d'utiliser la rifampicine seule, comme par exemple d'utiliser le plus possible des comprimés conditionnés en plaquettes thermoformées et renfermant une association de médicaments antituberculeux en proportions fixes (APF).



Quels sont les avantages des APF en comprimés?

- * Les posologies recommandées sont plus simples et il est plus facile de les ajuster en fonction du poids du patient. Les erreurs de prescription seront donc probablement moins fréquentes.
- * Il y a un moins grand nombre de comprimés à ingérer, ce qui favorise l'observance du traitement.
- * Les patients n'ont pas la possibilité de choisir le médicament qu'ils vont prendre. La monothérapie devient donc impossible, ce qui va de pair avec une diminution du risque de pharmacorésistances.



Quand voit-on apparaître des TB à bacilles multirésistants (MR)?

- * Quand on n'arrive pas à administrer correctement les traitements antituberculeux.

Comment traite-t-on les TB-MR?

- * Avec les médicaments de seconde intention, c'est-à-dire l'éthionamide, la cyclosérine, la kanamycine, la capréomycine et les quinolones. Ceux-ci ne sont pas disponibles dans de nombreux pays où il y a une forte prévalence de la TB et ils ont souvent un coût prohibitif.

Que doit-on faire face à la TB-MR?

- * Les insuffisances du PNAT sont en général à l'origine du problème. La solution consiste à consacrer du temps, des efforts et des ressources à l'amélioration du programme. Dans certains pays, un ou deux centres spécialisés disposent de l'expertise et des médicaments de seconde intention disponibles pour traiter les malades présentant une TB-MR.
- * Les PNAT mettent en place des projets pilotes "DOTS-plus" dans les zones où les TB-MR sont courantes. Un groupe de travail mondial sur DOTS-plus coordonne ces projets. Le but consiste à évaluer la faisabilité, le coût et l'efficacité de l'administration des médicaments de seconde intention dans le cadre de la stratégie DOTS. Négociant avec ce groupe de travail, l'industrie pharmaceutique a accepté de fournir aux projets pilotes ces médicaments à des tarifs préférentiels. Le Comité Feu Vert fait partie de ce groupe de travail. Il étudie les demandes des programmes de lutte antituberculeuse d'inclure leur projet dans ceux qui sont déjà soutenus. Voir à ce sujet les principes pour la création de projets pilotes DOTS-plus (cf. lectures complémentaires).



9.5 UTILISATION DES MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX DANS CERTAINS CAS PARTICULIERS

Grossesse

- * L'utilisation de la streptomycine pendant la grossesse peut entraîner une surdité définitive de l'enfant.
- * **Ne pas administrer de streptomycine pendant la grossesse,** donner de l'éthambutol à la place.
- * Il n'y a aucun danger à prescrire l'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide et l'éthambutol.
- * Les médicaments de seconde intention, comme les fluoroquinolones, l'éthionamide et le protionamide sont tératogènes. Il ne faut donc pas les prescrire.



Allaitement

- * Aucune contre-indication, quel que soit le médicament antituberculeux.

Insuffisance rénale

- * La rifampicine, l'isoniazide et le pyrazinamide ne présentent aucun danger et peuvent être administrés à la posologie habituelle. Il faut cependant prescrire de la pyridoxine chez ce type de patients pour éviter les neuropathies périphériques avec l'isoniazide.
- * L'éthionamide et le protionamide sont également sans danger.
- * La streptomycine est éliminée par voie rénale, l'éthambutol et la thioacétazone partiellement par voie rénale.
- * Éviter la streptomycine et l'éthambutol s'il y a d'autres solutions. Sinon il faut diminuer la posologie en réduisant les doses et en augmentant l'intervalle entre chaque prise.
- * **Ne pas prescrire de thioacétazone**, la marge entre la dose thérapeutique et la dose toxique étant trop étroite.
- * Le schéma thérapeutique le plus sûr pour ce type de patients est 2HRZ/4HR

Affections hépatiques

- * La plupart des antituberculeux peuvent provoquer des lésions hépatiques, il convient d'être prudent.
- * **Ne pas prescrire de pyrazinamide, car c'est l'antituberculeux le plus hépatotoxique.**
- * On peut avoir recours à l'isoniazide et à la rifampicine en les associant à un ou deux principes actifs qui ne sont pas hépatotoxiques, comme la streptomycine et l'éthambutol, pour un traitement d'une durée totale de 8 mois.
- * Si le patient présente de graves lésions hépatiques, une autre solution consiste à prescrire pour la phase initiale la streptomycine, l'isoniazide et l'éthambutol puis, en phase d'entretien, l'isoniazide et l'éthambutol pour une durée totale du traitement de 12 mois.
- * Les schémas thérapeutiques recommandés sont: 2SRHE/6HE ou 2SHE/10HE.

9.6 RÔLE DE LA CORTICOTHÉRAPIE ADJUVANTE: QUESTIONS ET RÉPONSES

Qu'est-ce qu'une corticothérapie adjuvante?

Il s'agit d'administrer des corticoïdes en supplément du traitement antituberculeux. Les essais avant l'apparition du VIH ont confirmé leur intérêt dans les cas de méningite, de péricardite tuberculeuse et de

tuberculose pleurale. Ils ont aussi un effet bénéfique chez le patient VIH-positif atteint de péricardite tuberculeuse.

Quelles sont les indications de la corticothérapie?

- * Méningite tuberculeuse (diminution de la conscience, troubles neurologiques, blocage médullaire).
- * Péricardite tuberculeuse (avec épanchement ou en phase de constriction).
- * Epanchement pleural tuberculeux (important avec des troubles graves).
- * Insuffisance surrénalienne (TB des surrénales).
- * Laryngite tuberculeuse (avec obstruction des voies respiratoires menaçant la vie du sujet).
- * Réactions graves d'hypersensibilité aux antituberculeux.
- * TB des voies urinaires (pour éviter les sténoses urétérales).
- * Hypertrophie ganglionnaire massive entraînant des compressions.

Quelle est la posologie recommandée pour la prednisolone?

La rifampicine est un inducteur puissant des enzymes hépatiques qui métabolisent les corticoïdes. La dose efficace de prednisolone est donc la moitié de celle qui est prescrite au patient. Le tableau suivant donne les posologies pour ce principe actif.

Indication	Traitement par la prednisolone (Posologie pour les enfants entre parenthèses)
Méningite TB	60 mg/jour (1–2 mg/kg) de la 1 ^{re} à la 4 ^e semaine, puis diminution progressive sur plusieurs semaines
Péricardite TB	60 mg/jour (1–2 mg/kg) de la 1 ^{re} à la 4 ^e semaine 30 mg/jour (0,–1 mg/kg) de la 5 ^e à la 8 ^e semaine puis diminution progressive sur plusieurs semaines
TB pleurale	30 mg/jour (0,5–1 mg/kg) pendant 1 à 2 semaines.



La corticothérapie est-elle un traitement sans risque en cas de TB-VIH?

Les corticoïdes ayant un effet immunosuppresseur, il y a un risque qu'ils diminuent davantage l'immunité et augmentent encore le risque d'infections opportunistes chez les malades VIH-positifs. Toutefois, en cas de TB-VIH et en soupesant les avantages et les inconvénients, il est probable que la corticothérapie sera utile pour le malade dans les indications mentionnées ci-dessus.

EN PRATIQUE

L'enregistrement des résultats du traitement des cas de TBP à frottis positif est essentiel pour surveiller la guérison des patients et l'efficacité du PNAT (voir Chapitre 2).



Il est important de suivre tous les patients, adultes et enfants, pendant le traitement. C'est ainsi qu'on peut évaluer les progrès individuels de chacun et les résultats du PNAT.

Le suivi bactériologique n'est aisé à pratiquer que pour les malades atteints de TBP à frottis positif, en général des adultes et parfois des enfants à partir d'un certain âge. Le recours systématique à la radiographie thoracique pour surveiller la réaction au traitement n'est pas nécessaire et c'est un gaspillage des ressources.

Le suivi clinique constitue habituellement la méthode de contrôle de l'efficacité du traitement pour les autres patients, c'est-à-dire les cas de TBP à frottis négatif, TBEP et la plupart des enfants.

9.7.1 Suivi des malades atteints de TBP à frottis positif

Quand l'effectuer	Schéma thérapeutique de 8 mois	Schéma thérapeutique de 6 mois
Au moment du diagnostic	Frottis d'expectoration	Frottis d'expectoration
A la fin de la phase initiale	Frottis d'expectoration	Frottis d'expectoration
Pendant la phase d'entretien	Frottis d'expectoration (5 ^e mois)	Frottis d'expectoration (5 ^e mois)
A la fin du traitement	Frottis d'expectoration (8 ^e mois)	Frottis d'expectoration (6 ^e mois)



Frottis d'expectoration à la fin de la phase initiale

Dans l'immense majorité des cas, l'examen microscopique de l'expectation est négatif à la fin de la phase initiale. Si le frottis reste néanmoins positif, il faut poursuivre le traitement avec les 4 mêmes médicaments pendant 4 semaines supplémentaires. Il est improbable que le frottis soit encore positif après cette prolongation, à l'issue de laquelle on passe de toute façon à la phase d'entretien (même si le frottis est toujours positif après ces 4 semaines supplémentaires de la phase initiale).

Frottis d'expectoration pendant la phase d'entretien

Dans le cadre du schéma thérapeutique de 8 mois, la positivité du frottis du 5^e mois (ou de tout frottis effectué par la suite) signe l'échec thérapeutique. Il en va de même pour le schéma thérapeutique de 6



mois: un frottis positif à partir du 5^e mois indique l'échec thérapeutique. La cause courante en est le plus souvent la défaillance du programme pour garantir l'observance. Le malade passe alors à la catégorie 2 et démarre un schéma thérapeutique de retraitement.

Frottis d'expectoration à la fin du traitement

Au moins deux frottis négatifs, l'un au dernier mois de traitement et au moins un autre antérieurement, signent la guérison bactériologique.

9.7.2 Enregistrement des résultats du traitement

Cas de TBP à frottis positif

A la fin du traitement de chaque patient, le responsable du district pour la tuberculose doit enregistrer le résultat des traitements de la manière suivante:

Guérison	Malade ayant donné un frottis négatif pendant le dernier mois de traitement et à au moins une occasion précédente.
Traitement achevé	Malade qui a achevé son traitement mais dont les résultats ne permettent pas de le classer dans les guérisons ou dans les échecs thérapeutiques.
Echec thérapeutique	Malade donnant un frottis positif après 5 mois ou plus de traitement.
Décès	Décès du malade, quelle qu'en soit la cause, pendant la chimiothérapie.
Abandon (traitement interrompu)	Malade dont le traitement a été interrompu pendant au moins 2 mois consécutifs.
Transfert	Malade transféré à un autre service d'enregistrement et de notification et dont les résultats ne sont pas connus.



1. **Le succès du traitement** représente la somme des patients guéris et de ceux qui ont achevé leur traitement.

2. Dans les pays où la mise en culture est couramment pratiquée, les patients sont classés dans les guérisons ou les échecs thérapeutiques en fonction des résultats de la culture.

Cas de TBP à frottis négatif et de TB extrapulmonaires

Quatre des indicateurs standardisés donnés ci-dessus s'appliquent aux adultes et aux enfants atteints de TBP à frottis négatif ou de TBEP, traitement achevé, décès, abandon, transfert; le responsable de district doit donc les inscrire dans ses registres.



On inscrira dans les échecs thérapeutiques un patient enregistré comme cas à frottis négatif mais dont les frottis deviennent positifs après la fin de la phase initiale du traitement.

9

9.7.3 Etudes de cohorte: questions et réponses

Qu'est-ce qu'une étude de cohorte?

Une cohorte est constituée par un groupe de patients diagnostiqués en tant de cas de TB et enregistrés pendant une période donnée (en général un trimestre). Tous les cas de TBP à frottis positifs enregistrés entre le 1^{er} janvier et le 31 mars de chaque année forment par exemple la cohorte pour ce trimestre. L'étude de cohorte fait référence à la décomposition statistique de ce groupe en fonction de certains indicateurs qui sont la définition codifiée des cas, des catégories de traitement (voir Chapitre 8) et des résultats thérapeutiques. Les nouveaux patients et ceux qui ont déjà été traités forment deux cohortes séparées.

Qui effectue les études de cohorte et à quel rythme?

C'est un processus continu. Le responsable du district pour la tuberculose analyse les cohortes de malades enregistrés dans son district tous les trimestres et à la fin de chaque année. Le responsable régional de la tuberculose fait de même pour tous les sujets enregistrés dans sa région et la direction centrale du PNAT pour tous les patients enregistrés dans le pays.



A quoi servent les études de cohorte?

C'est un outil de gestion essentiel pour évaluer l'efficacité du programme antituberculeux. Il permet aux équipes des districts, des régions et au personnel de la direction du PNAT d'identifier les districts rencontrant des difficultés. Un faible taux de guérison, un fort taux d'abandon, des proportions plus élevées que prévu de TBP à frottis négatif ou de TB extrapulmonaires, un taux de dépistage des cas plus faible que prévu font partie des problèmes susceptibles de se poser. Leur identification permet au PNAT de les surmonter et d'améliorer l'efficacité de ses prestations.

9.8 RÉACTION DES CAS DE TB VIH-POSITIFS AU TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX

Réaction chez les patients qui achèvent leur traitement

Au niveau clinique, radiologique ou microbiologique, la réaction à une chimiothérapie de brève durée est la même chez les patients VIH-positifs que chez les autres lorsqu'ils vont au bout de leur traitement, à l'exception du gain de poids, plus faible en cas de séropositivité.



Taux de létalité

C'est le pourcentage de patients tuberculeux mourant pendant une période donnée (par exemple pendant le traitement). En cas de séropositivité pour le VIH, ce taux est bien plus élevé pendant et après le traitement antituberculeux que pour les malades séronégatifs. En Afrique subsaharienne, jusqu'à 30% des cas de TBP à frottis positif VIH-positifs meurent avant la fin du traitement. On a de plus en plus de données montrant que le pronostic est plus mauvais chez un sujet VIH-positif en cas de TBP à frottis négatif qu'en cas de TBP à frottis positif. On attribue ce surcroît de mortalité en cas de TB-VIH pendant et après le traitement en partie à la tuberculose elle-même et en partie aux autres affections liées au VIH, comme la septicémie, les diarrhées, la pneumonie, l'anémie, le sarcome de Kaposi ou la méningite cryptococcique.

Le taux de létalité chez les malades TB-VIH est moindre avec la chimiothérapie de brève durée qu'avec les anciens schémas thérapeutiques (I SHT ou SHE / II HT ou HE), en partie parce que la CBD est plus efficace. En outre, en plus de son action antituberculeuse, la rifampicine est un antibiotique à large spectre agissant sur un grand nombre d'agents pathogènes. Elle peut donc contribuer à réduire la mortalité due à d'autres affections bactériennes liées au VIH pendant le traitement antituberculeux.

Deux études suggèrent l'importance du TSD pour diminuer la mortalité. Une mortalité plus élevée s'associe en effet à l'auto-administration des médicaments chez les sujets tuberculeux VIH-positifs. Ce lien subsiste même avec le contrôle de tous les facteurs autres que la supervision directe dans une analyse multivariée. Des traitements adjuvants pourraient s'avérer nécessaires pour faire baisser la mortalité.

Rechute de la TB après la fin du traitement antituberculeux

Ancien traitement standard (phase initiale I SHT ou SHE, phase d'entretien II HT ou HE)

Le taux de rechute est plus élevé chez les malades VIH-positifs que les autres. Une des études sur les malades TB-VIH a montré un lien entre la rechute et la réaction cutanée à la thioacétazone. Une réaction grave à la thioacétazone nécessite d'interrompre le traitement et de passer à l'éthambutol. Il y a plusieurs explications possibles au lien entre le risque de rechute et la réaction à la thioacétazone, comme l'interruption du traitement, la mauvaise observance par la suite, une immunodéficience plus accentuée, et le passage à la combinaison isoniazide - éthambutol pendant les II mois de la phase d'entretien.



Chimiothérapie de brève durée

Chez les patients tuberculeux terminant leur chimiothérapie, le taux de rechute pourrait être légèrement plus élevé en cas de séropositivité pour le VIH. Certaines études suggèrent deux moyens de diminuer ce taux, sans pour autant prolonger la survie. Le premier consiste à faire passer la durée du traitement de 6 à 12 mois. Le second est d'administrer une prophylaxie post-thérapeutique (par exemple à l'isoniazide). Avant de pouvoir recommander l'utilisation générale de ces traitements, il faudra faire de nouvelles études pour en confirmer les avantages, définir la posologie optimale (médicaments et durée) et évaluer la faisabilité au niveau opérationnel.

Récidive: rechute ou réinfection?

Il faut envisager 2 possibilités en présence d'une récurrence de la TB après la guérison:

- a) la vraie rechute (réactivation des bacilles persistants qui n'ont pas été détruits par les antituberculeux);
- b) la réinfection (due à une nouvelle exposition à une source de contamination).

Le risque de réinfection dépend de l'intensité de l'exposition à la transmission des bacilles.



Alzeer AH, Fitzgerald JM. Corticosteroids and tuberculosis: risks and use as adjunct therapy. *Tubercle and Lung Disease*, 1993, 74: 6–11.

Graham SM, Daley HM, Banerjee A, Salaniponi FM, Harries AD. Ethambutol usage in tuberculosis — time to reconsider? *Archives of Diseases in Childhood*, 1998, 79: 274–278

Horne NW. *Modern drug treatment of tuberculosis*. Septième édition. Londres, Chest, Heart and Stroke Association, 1990.

Reider HL. *Interventions for tuberculosis control and elimination*. Paris, Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, 2002.

Organisation mondiale de la Santé. Secrétariat du partenariat Halte à la tuberculose. *Global TB Drug Facility prospectus. A global mechanism to ensure uninterrupted access to quality TB drugs for DOTS implementation*. Genève, 2001 (WHO/CDS/STB/2001.10a).

Organisation mondiale de la Santé. *Tuberculosis Handbook*. Genève, 1998 (WHO/TB/98.253).

Organisation mondiale de la Santé. *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, 2000 (WHO/CDS/TB/2000.279).

Organisation mondiale de la Santé. *Le traitement de la tuberculose: Principes à l'intention des programmes nationaux*. Deuxième édition. Genève, 1997 (WHO/TB/97.220) (Troisième édition publiée en anglais sous la cote WHO/CDS/TB/2003.313).

Organisation mondiale de la Santé. Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, Association Royale Hollandaise contre la Tuberculose (KNCV). Révisions des définitions internationales pour la lutte contre la tuberculose. *International journal of tuberculosis and lung disease*, 2001, 5 (3): 213–215.

Ya Diul M, Maher D, Harries A. Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa. *AIDS*, 2001, 15: 143–152.

