

In March 1979, the Pan-American Sanitary Bureau (PASB), Regional Office of the World Health Organization for the Americas brought together 37 clinicians and tuberculosis control specialists from 21 countries.¹ The group formulated the following conclusions and guidelines on the treatment of the disease.

I. Current Progress in Tuberculosis Chemotherapy

1. Bacteriological Basis of Short-Course Chemotherapy

The purpose of tuberculosis chemotherapy is to sterilize lesions quickly and completely, and the drugs are used to avoid the failures caused by bacterial resistance and to avert relapses.

Despite the high proportion of mutants resistant to drugs among wild strains of tubercle bacilli, selection of resistant bacilli is easily avoided by appropriate combinations of active drugs, that is, drugs to which the bacilli are sensitive.

For rapid and complete sterilization, the drugs to be used must be chosen for their specific activity against various types of bacterial populations present in lesions; for example, actively multiplying bacilli, as in the walls of caverns; slowly multiplying bacilli inside macrophages, and bacilli in solid caseous lesions (called "persisters"), which multiply intermittently.

The drug can be bactericidal or bacteriostatic, but in some conditions can be entirely ineffective.

On the large populations of bacilli actively multiplying at neutral pH on the walls of pulmonary caverns the effect of streptomycin, isoniazid and rifampicin is bactericidal; ethambutol and PAS are bacteriostatic; and pyrazinamide is inactive. The most active drug against the small bacterial population that multiplies slowly inside macrophages in an acid medium is pyrazinamide followed by isoniazid plus rifampicin. Streptomycin, like any other aminoglycoside antibiotic, is inactive in acid media.

Only rifampicin is bactericidal for the third type of bacterial population, all other drugs being inactive.

Consequently, from the bacteriological standpoint, the isoniazid-rifampicin combination, which is bactericidal for all these bacterial populations, constitutes the basis for short-course chemotherapy. To enhance the effectiveness of this combination and avert the consequences of primary and acquired resistance, it is advisable to add one or two supplementary drugs in the initial intensive phase of treatment.

¹ Third Regional Seminar on Tuberculosis Chemotherapy, PASB, Washington D.C., United States of America, 27-30 March 1979.

En mars 1979, le Bureau sanitaire panaméricain (PASB), Bureau régional de l'Organisation mondiale de la Santé pour les Amériques, a réuni 37 cliniciens et spécialistes de la lutte antituberculeuse, venus de 21 pays.¹ Le groupe a formulé les conclusions et directives suivantes concernant le traitement de la maladie.

I. Progrès actuels de la chimiothérapie de la tuberculose

1. Bases bactériologiques de la chimiothérapie de brève durée

Le but de la chimiothérapie antituberculeuse est de stériliser rapidement et complètement les lésions; les médicaments sont employés pour éviter les échecs dus à la résistance bactérienne et empêcher les rechutes.

Malgré le nombre élevé de mutants résistant aux médicaments parmi les souches sauvages de bacille tuberculeux, on peut aisément éviter la sélection de bacilles résistants en associant convenablement les médicaments actifs, c'est-à-dire ceux auxquels les bacilles sont sensibles.

Pour obtenir une stérilisation rapide et complète, il faut choisir les médicaments pour leur activité spécifique contre divers types de populations bactériennes présentes dans les lésions, par exemple, bacilles à multiplication rapide, comme dans les parois des cavernes; bacilles se multipliant lentement à l'intérieur des macrophages, et bacilles des lésions solides caséuses qui se multiplient par intermittence.

Le médicament peut être bactéricide ou bactériostatique mais, dans certaines conditions, il est totalement inefficace.

Sur les larges populations de bacilles se multipliant rapidement en milieu neutre sur les parois des cavernes, la streptomycine, l'isoniazide et la rifampicine ont une action bactéricide; l'éthambutol et le PAS sont bactériostatiques; et le pyrazinamide, inactif. Les médicaments les plus actifs contre les petites populations bactériennes qui se multiplient lentement dans les macrophages en milieu acide sont le pyrazinamide, puis l'isoniazide associé à la rifampicine. La streptomycine, comme tous les autres antibiotiques glucosaminés, est inactive en milieu acide.

Seule la rifampicine est bactéricide à l'égard du troisième type de population bactérienne, tous les autres médicaments étant inactifs.

Par conséquent, du point de vue bactériologique, l'association isoniazide-rifampicine, qui est bactéricide à l'égard de toutes ces populations bactériennes, constitue la base des traitements chimiothérapeutiques de courte durée. Pour augmenter l'efficacité de cette association et éviter les conséquences d'une résistance primaire ou acquise, il est conseillé d'ajouter un ou deux médicaments supplémentaires au cours de la phase initiale intensive du traitement.

¹ Troisième séminaire régional sur la chimiothérapie de la tuberculose, PASB, Washington, D.C., États-Unis d'Amérique, 27-30 mars 1979.

Epidemiological notes contained in this number:

Campylobacter Surveillance, Chemotherapy of Tuberculosis, Malaria Surveillance, Rift Valley Fever Surveillance, Surveillance of Botulism.

List of Newly Infected Areas, p. 296.

Informations épidémiologiques contenues dans ce numéro:

Chimiothérapie de la tuberculose, surveillance de la fièvre de la Vallée du Rift, surveillance des campylobacters, surveillance du botulisme, surveillance du paludisme.

Liste des zones nouvellement infectées, p. 296.

2. Effectiveness of Short-Course Chemotherapy

From the many studies and controlled clinical trials carried out in the last ten years in different parts of the world, a few conclusions may be drawn on which there is consensus:

- The rifampicin-isoniazid association is essential in both the initial and the continuation phase of short-course tuberculosis chemotherapy.
- Streptomycin and pyrazinamide contribute to the success of short-course chemotherapy as supplementary drugs in the initial phase, and in therapeutic regimens resorted to when rifampicin is unavailable.
- For patients with bacteriologically-confirmed tuberculosis the overall duration of the short-course regimens must be six to nine months for 100% effectiveness.
- It is essential that the initial phase of the short-course chemotherapy be intensive, with the drugs administered daily.

The work done in Latin America has contributed to the scientific understanding of short-course chemotherapy and of its application in programmes.

3. Adverse Reactions to, and Toxicity of Antituberculosis Drugs

Though antituberculosis drugs are, on the whole, well tolerated, they can cause adverse effects; the frequency of these effects varies with the drugs and their associations, and can also vary from one country to another.

In six to nine-month regimens, the total frequency of secondary effects varies from one country and study to another; however, the number of cases in which treatment has to be discontinued permanently is usually lower than 3%.

4. Effectiveness of Chemotherapy as a Means for the Control of Tuberculosis

The most powerful control method for reducing the problem of tuberculosis is case finding plus chemotherapy. The two measures are inseparable: case finding is of little use as a control measure unless followed by chemotherapy, which cannot be practiced without the former.

It is difficult to gauge accurately the impact of chemotherapy, as an isolated factor, on transmission of the tuberculosis infection because this epidemiological index measures the overall effects of the methods applied under programmes and of any improvements in general living conditions. It has been estimated, however, that case finding and chemotherapy have accelerated the natural decline of the risk of tuberculosis infection in the developed countries to an annual rate two to three times faster than prior to the discovery of the antituberculosis chemotherapeutic drugs. There is a well-known example in which the risk of infection was reduced more than 20% a year, mostly as an effect of case finding plus chemotherapy, like that recorded among Eskimos in the last 25 years.

II. Application of Current Knowledge of Chemotherapy to Tuberculosis Control Programmes

Research has demonstrated the effectiveness of short-course regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis.

The potential advantages that have prompted consideration of its introduction in control programmes are rapid bacteriological conversion, lower failure and relapse rates, a higher probability of permanent smear negativity in defaulting patients, a reduction in the frequency emergence of drug resistant organisms, a low frequency of adverse reactions, a lower demand for care from health services, fewer defaults, and a lessening of human suffering in that the time in which individuals are considered to be ill is shortened. The principal disadvantage is the higher cost of short-course regimens compared with the standard regimens most widely used in Latin America today.

The first trials of short-course regimens under normal conditions in the health services of some Latin American countries have shown that their effectiveness does not offset administrative shortcomings, and that they do not so far appear to have much effect on overall results of the case finding and treatment programme. In consequence, it is felt that short-course regimens, if introduced, must be accompanied by continual evaluation of results and an effort to improve the organization of the treatment.

1. Therapeutic Regimens

Several alternative short-course regimens are available. It is up to the health authorities in the countries to select those that are best

2. Efficacité du traitement chimiothérapeutique de courte durée

Des nombreuses études et essais cliniques contrôlés, effectués ces dix dernières années dans les différentes parties du monde, on peut dégager quelques conclusions:

- L'association rifampicine-isoniazide est indispensable tant au cours de la phase initiale que pour la poursuite du traitement chimiothérapeutique de courte durée.
- La streptomycine et le pyrazinamide contribuent au succès de la chimiothérapie de brève durée, comme médicaments supplémentaires au cours de la phase initiale, ou comme éléments du traitement, lorsque la rifampicine fait défaut.
- Pour les malades dont la tuberculose a été bactériologiquement confirmée, la durée totale du traitement de brève durée doit être de six à neuf mois pour assurer une efficacité à 100%.
- Il est indispensable que la phase initiale de la chimiothérapie de brève durée soit intensive et que les médicaments soient administrés quotidiennement.

Le travail réalisé en Amérique latine a favorisé la connaissance scientifique de la chimiothérapie de brève durée et de son application dans le cadre des programmes.

3. Réactions adverses aux médicaments antituberculeux et toxicité de ces derniers

Si les médicaments antituberculeux sont généralement bien tolérés, ils peuvent néanmoins provoquer des réactions adverses; la fréquence de ces réactions varie selon les médicaments et leurs associations et parfois d'un pays à l'autre.

Dans les traitements de six à neuf mois, la fréquence totale des effets secondaires varie d'un pays et d'une étude à l'autre; cependant, le nombre de cas où le traitement doit être définitivement arrêté est généralement inférieur à 3%.

4. Efficacité de la chimiothérapie comme moyen de lutte contre la tuberculose

Le meilleur moyen de lutter contre la tuberculose et de réduire le problème qu'elle pose est le dépistage des cas, associé à la chimiothérapie. Ces deux mesures sont inséparables: le dépistage n'a guère d'utilité s'il n'est suivi d'un traitement chimiothérapeutique, lequel ne peut être pratiqué si les cas n'ont pas été dépistés.

Il est difficile d'apprécier exactement l'impact de la chimiothérapie, en tant que facteur isolé, sur la transmission de l'infection tuberculeuse car cet indice épidémiologique mesure les effets généraux des méthodes appliquées dans le cadre des programmes et ceux des améliorations du niveau de vie dans son ensemble. On estime néanmoins que, dans les pays développés, le dépistage et la chimiothérapie ont rendu deux à trois fois plus rapide le déclin naturel du risque d'infection. Il existe un exemple bien connu où le risque d'infection a été réduit de plus de 20% par an, essentiellement grâce au dépistage et à la chimiothérapie; ce fut le cas chez les Esquimaux au cours des 25 dernières années.

II. Application aux programmes de lutte antituberculeuse des connaissances actuelles en matière de chimiothérapie

La recherche a démontré l'efficacité des traitements de brève durée dans la tuberculose pulmonaire.

Les avantages potentiels qui ont incité les responsables à envisager son emploi dans les programmes de lutte sont les suivants: conversion bactérienne rapide; taux inférieurs d'échecs et de rechutes; plus haute probabilité de négativité permanente des étalements chez les malades négligents; moindre fréquence d'apparition d'organismes résistants aux médicaments; réduction de la fréquence des réactions adverses; moindre demande de soins aux services de santé; diminution des abandons; et amoindrissement des souffrances, les malades étant moins longtemps considérés comme tels. Le principal désavantage de ces traitements est leur coût plus élevé que celui des traitements standards très largement utilisés aujourd'hui en Amérique latine.

Les premiers essais de traitement chimiothérapeutique de brève durée effectués dans les services de santé de certains pays d'Amérique latine, dans des conditions normales, ont permis de constater que leur efficacité ne compensait pas les faiblesses administratives et qu'ils ne semblaient pas avoir eu, jusqu'ici, beaucoup d'effet sur les résultats globaux du programme de dépistage et de traitement. Si les traitements de brève durée étaient adoptés, il faudrait donc qu'ils s'accompagnent d'une évaluation permanente des résultats et qu'un effort soit fait pour améliorer l'organisation du traitement.

1. Schémas thérapeutiques

Il existe plusieurs schémas de traitement de brève durée. C'est aux autorités sanitaires de chaque pays qu'il appartient de choisir les

in terms of cost and availability of funds, and whose effectiveness and toxicity are acceptable to the country. The regimens must make use of bactericidal drugs and include an initial intensive phase of daily treatment with isoniazid, rifampicin, and one or two supplementary drugs. The total duration of the treatment will be between six and nine months, depending on the drugs chosen and the effectiveness desired. Six-months regimens are preferred from the operational standpoint.

2. Operational Aspects

2.1 The supply and distribution system must be so organized as to assure timely and uninterrupted supply of drugs for application of the therapeutic regimens chosen. The governments must guarantee supply of the drugs free of charge. In view of the economic advantages of centralized drug procurement, the seminar recommends the establishment of a regional revolving fund through an international agency, to obtain antituberculosis drugs.

2.2 It is regarded as indispensable that standards and procedures be drawn up for supervision and control of short-course treatment. They must be easy to understand and apply, be suited to local conditions, and include clear instructions on diagnostic criteria, dosages, adverse reactions to the drugs, control tests, and evaluation. It is suggested that PAHO's *Manual of Standards and Procedures for Integrated Tuberculosis Control Programs in Latin America* be updated in keeping with the recommendations of this Seminar.

2.3 Training and Supervision of Health Personnel

Doctrinal unity must be sought among the technical recommendations of the programme, university instruction, and the training of auxiliary personnel. The introduction of new chemotherapeutic regimens makes it necessary to retrain the personnel, which offers an opportunity for upgrading their qualifications. To maintain the quality and output of the programme, continuous supervision is essential at both the central and regional, and the local level. This supervision must be exercised by generalists or specialists, depending on the level of complexity.

2.4 Administration of the Drugs

The treatment must be fully supervised when at all possible. Its introduction in urban areas, it is felt, should present no difficulty. Action to extend primary health care must provide for implementation of the measures of the tuberculosis control programmes, including supervised treatment, integrated into general health services.

2.5 Monitoring of Patient Progress

The progress of patients will be monitored mainly by bacteriological examination.

2.6 Evaluation of the Treatment

The results must be evaluated by treatment cohorts, and an analysis made of the proportion of cases diagnosed that began and completed the treatment and positive pulmonary cases with favourable bacteriological response at the close of the therapy, and 12 months after the start of treatment.

schémas les mieux adaptés à leur situation nationale, compte tenu du coût, de l'efficacité, de la toxicité, ainsi que des crédits disponibles. Les traitements doivent faire appel à des médicaments bactéricides et comporter une phase initiale intensive de thérapie journalière au cours de laquelle on administrera de l'isoniazide, de la rifampicine et un ou deux médicaments supplémentaires. La durée totale du traitement sera de six à neuf mois, suivant les médicaments choisis et l'efficacité désirée. Du point de vue opérationnel, les traitements de six mois sont préférés.

2. Aspects opérationnels

2.1 Le système d'approvisionnement et de distribution doit être organisé de telle sorte que les médicaments nécessaires soient fournis à temps et sans interruption. Les gouvernements doivent garantir la fourniture gratuite des médicaments. Etant donné les avantages économiques d'une distribution centralisée, le séminaire recommande qu'un fonds régional renouvelable soit établi par l'intermédiaire d'une institution internationale, afin de financer les médicaments antituberculeux.

2.2 Il est indispensable de définir des normes et procédures pour la supervision et le contrôle des traitements de brève durée. Ces normes et procédures doivent être faciles à comprendre et à appliquer, être adaptées aux conditions locales, et comporter des instructions claires concernant les critères de diagnostic, les dosages, les réactions adverses, les épreuves de contrôle et l'évaluation. Le Manuel de l'OPS *Manual of Standard and Procedures for Integrated Tuberculosis Control Programs in Latin America* devrait être mis à jour dans la ligne des recommandations du Séminaire.

2.3 Formation et supervision des personnels de santé

Il convient d'uniformiser les notions théoriques dans les recommandations techniques du programme, l'enseignement universitaire et la formation du personnel auxiliaire. L'adoption de nouveaux schémas chimiothérapeutiques exige le recyclage des personnels leur offrant, de ce fait, l'occasion d'améliorer leurs qualifications. Pour que la qualité et les résultats des programmes se maintiennent, il est indispensable d'exercer une supervision continue aux niveaux central, régional et local. Elle devra être assurée par des médecins généralistes ou par des spécialistes, selon le degré de complexité du programme.

2.4 Administration des médicaments

Pour autant que ce soit possible, le traitement doit être entièrement supervisé. Son adoption dans les zones rurales ne devrait pas présenter de difficultés. L'implantation élargie des soins de santé primaires doit comporter la mise en œuvre des mesures de lutte antituberculeuse, et notamment le traitement supervisé, intégré dans les services de santé généraux.

2.5 Surveillance des progrès des malades

Les progrès des malades seront essentiellement établis au moyen d'examen bactériologiques.

2.6 Evaluation du traitement

On évaluera les résultats par cohortes de traitement, et l'on procédera à une analyse de la proportion de cas diagnostiqués qui ont commencé et terminé le traitement, et des cas pulmonaires positifs dont la réponse bactériologique était favorable à l'issue de la thérapie, puis 12 mois après le début du traitement.