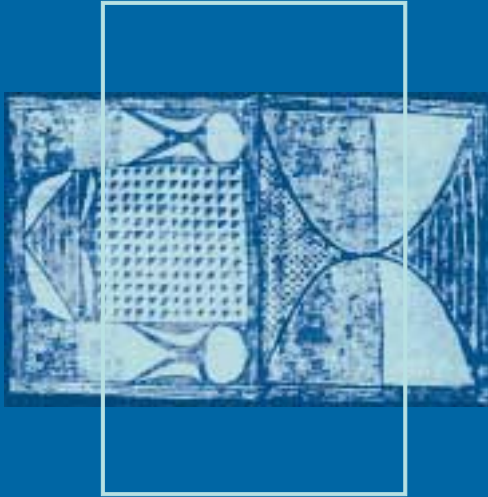


LE TRAITEMENT *de la* TUBERCULOSE



PRINCIPES À
L'INTENTION
des
PROGRAMMES
NATIONAUX



WHO/TB/97.220
Original: English
Distr.: Generale

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

DEUXIÈME ÉDITION 1997

Comité de rédaction:

DERMOT MAHER

PIERRE CHAULET

SERGIO SPINACI

ANTHONY HARRIES

*du Programme mondial de Lutte contre la Tuberculose
Organisation mondiale de la Santé
Genève (Suisse)*



**Organisation mondiale de la Santé
1997**

Remerciements

Le Programme mondial de Lutte contre la Tuberculose tient à remercier Dong Il Ahn, Tom Frieden, Lisa Parkkali, Hans Rieder, Ian Smith, Jeroen Van Gorkom, et P. Brudon pour leur travail de relecture du manuscrit et pour leurs commentaires et suggestions qui nous ont été d'une grande utilité.

TABLE DE MATIÈRES

Avant propos	5
Préface.....	7
Liste des abréviations	9
1. Introduction.....	11
2. Stratégie et principes généraux d'une lutte antituberculeuse efficace	13
3. Définition des cas.....	17
4. Schémas thérapeutiques normalisés.....	25
5. Le suivi du malade	33
6. Observance du traitement.....	41
7. Infection par le VIH et la tuberculose	47
8. Approvisionnement et utilisation des médicaments antituberculeux	51
Annexe 1 Plan de prise en charge normalisée des malades suspects de tuberculose.....	59
Annexe 2 Médicaments antituberculeux essentiels.....	61
Annexe 3 Associations à doses fixes de médicaments antituberculeux.....	73
Annexe 4 Prix des médicaments antituberculeux essentiels.....	77
Annexe 5 Coût des schémas thérapeutiques recommandés	79



AVANT PROPOS

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'expériences 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 antituberculeuse 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 excréteur 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.

Avec 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 Emérite des Maladies Respiratoires
et de la Tuberculose, Université d'Édimbourg, Écosse

KAREL STYBLO

Ex-Directeur scientifique de l'Union Internationale contre
la Tuberculose et les Maladies Respiratoires, La Haye, Pays-Bas



PRÉFACE

Le Programme mondial de Lutte contre la Tuberculose (GTB), de l'Organisation mondiale de la Santé, a préparé cette première révision du "Traitement de la tuberculose: principes à l'intention des programmes nationaux" avec l'aide d'experts du monde entier. Son objectif est de donner des conseils pratiques aux Programmes nationaux de lutte antituberculeuse (PNAT) pour diriger efficacement la lutte contre la tuberculose. Les principes de cette lutte, tels qu'ils sont décrits dans la première édition de cet ouvrage en 1993, restent les mêmes. La version actuelle a pour but de remettre à jour ces principes à la lumière de l'expérience vécue dans le domaine de l'aide aux PNAT depuis lors. Cet ouvrage est destiné à tous les pays ayant des populations connaissant une forte incidence de la tuberculose. Comme 95% du fardeau mondial de la maladie pèse sur les pays à revenu faible ou moyen, c'est dans ces pays-là qu'il trouvera sa principale utilité.

La mesure de santé publique ayant le meilleur rapport coût-efficacité dans 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 PNAT 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 PNAT. La stratégie moderne de ce traitement se fonde sur la chimiothérapie normalisée de courte durée employée dans de bonnes conditions de prise en charge du cas. Le traitement standardisé est une composante de la politique de lutte contre la tuberculose, décrit dans la publication de l'OMS "Principes généraux d'une lutte antituberculeuse efficace". La stratégie recommandée par l'OMS est connue sous le nom de DOTS (acronyme anglais de Directly Observed Treatment, Short-Course, soit: traitement sous supervision directe, chimiothérapie de courte durée). L'intégralité du train de mesures prévues dans cette politique est nécessaire pour assurer le succès de cette stratégie thérapeutique qui met l'accent sur le malade au centre des activités de lutte. DOTS apporte au patient tuberculeux toutes les conditions nécessaires à sa guérison. Cette version révisée aborde avant tout les aspects techniques et gestionnaires du traitement.

Elle a pour objectifs:

- de décrire brièvement le poids mondial de la tuberculose et le cadre d'une lutte efficace contre cette maladie;
- de décrire les schémas thérapeutiques normalisés en fonction de la définition des cas de tuberculose et des catégories de traitement;
- de décrire le suivi individuel pour tous les patients et la manière d'assurer leur observance du traitement;
- de décrire les considérations spéciales à envisager pour traiter des patients tuberculeux infectés par le VIH;

- d'apporter des informations sur l'approvisionnement en médicaments antituberculeux dans le cadre des politiques pharmaceutiques nationales et des programmes sur les médicaments essentiels.

Le présent guide est principalement destiné aux directeurs de programmes antituberculeux, aux décideurs dans les ministères de la santé, aux ONG et aux organismes donateurs, mais aussi au personnel soignant ainsi qu'aux enseignants et aux étudiants des écoles de médecine et d'infirmières qui y trouveront des informations utiles.



LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADF	<i>Associations à doses fixes</i>
BPF	<i>Bonnes pratiques de fabrication</i>
CAF	<i>Coût, assurance, fret</i>
CCD	<i>Chimiothérapie de courte durée</i>
DCI	<i>Dénomination commune internationale</i>
DOTS	<i>(acronyme anglais de Directly-Observed Treatment, Short-Course, soit: traitement sous supervision directe, chimiothérapie de courte durée)</i>
FOB	<i>Franco à bord</i>
GTB	<i>Programme mondial de Lutte contre la Tuberculose</i>
LME	<i>Liste des médicaments essentiels</i>
MST	<i>Maladies sexuellement transmissibles</i>
OMS	<i>Organisation mondiale de la Santé</i>
ONG	<i>Organisation non gouvernementale</i>
PEPS	<i>Premier entré, premier sorti</i>
PNAT	<i>Programme national de lutte antituberculeuse</i>
SIDA	<i>Syndrome d'immunodéficience acquise</i>
SSP	<i>Soins de santé primaires</i>
TAI	<i>Traitement après interruption</i>
TB	<i>Tuberculose</i>
TB/VIH	<i>Infection simultanée par le bacille tuberculeux et le VIH</i>
UICTMR	<i>Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires</i>
UNICEF	<i>Fonds des Nations Unies pour l'enfance</i>
VIH	<i>Virus de l'immunodéficience humaine</i>



1 INTRODUCTION

1.1 Epidémiologie mondiale et poids de la maladie

Environ un tiers de la population mondiale est infecté par *Mycobacterium tuberculosis*. On a compté en 1995 dans le monde entier environ neuf millions de nouveaux cas de TB dont trois millions sont décédés. *M. tuberculosis* tue plus de personnes que tout autre agent infectieux. Les décès dus à cette maladie comptent pour 25% de toutes les morts évitables dans les pays en développement, qui enregistrent 95% des cas de TB et 98% des décès. Toujours dans ces pays, 75% des cas de TB surviennent dans le groupe d'âge économiquement productif (entre 15 et 50 ans).

1.2 Raisons du poids mondial de la tuberculose

Le poids mondial de la tuberculose s'accroît principalement pour les raisons suivantes:

- la pauvreté et l'écart grandissant entre les riches et les pauvres dans les différentes populations, par exemple dans les pays en développement ou dans les villes des pays développés;
- la négligence (dépistage des cas, diagnostic et traitements inadaptés);
- les modifications démographiques (population mondiale en augmentation, modifications de la pyramide des âges);
- l'impact de la pandémie du VIH.

1.3 Echec de la lutte mondiale contre la tuberculose jusqu'à présent

Malgré la découverte du bacille tuberculeux en 1882 et de médicaments antituberculeux depuis 1944, les efforts de lutte contre la TB sur le plan mondial ont échoué jusqu'à présent, principalement pour les raisons suivantes:

- engagement politique et financement inadaptés;
- organisation inadaptée des services;
- prise en charge inadaptée des cas (échec du traitement pour les cas diagnostiqués);
- confiance exagérée dans le BCG.

1.4 La stratégie DOTS permet de maîtriser la tuberculose au niveau mondial

Malgré les problèmes énumérés ci-dessus, il est possible de maîtriser la tuberculose au niveau mondial. Il existe de bonnes méthodes de diagnostic (microscopie des frottis d'expectoration) et de traitement (chimiothérapie de courte durée). Le train de mesures proposé par l'OMS pour lutter contre la TB représente un cadre organisationnel pour une utilisation efficace de ces outils

servant à identifier et à traiter les malades. De nombreux pays ont obtenu des taux de guérison élevés en ayant recours à la stratégie DOTS. En 1995, environ 80 pays l'avaient adoptée ou commençaient à le faire. Dans la mesure où l'application correcte de la chimiothérapie antituberculeuse est efficace pour guérir les cas contagieux et interrompre la chaîne de la transmission, la meilleure prévention de la TB consiste à traiter les cas contagieux. La Banque mondiale reconnaît d'ailleurs que la stratégie DOTS est l'une des interventions en santé ayant le meilleur rapport coût-efficacité et recommande que le traitement efficace de la TB fasse partie de l'ensemble des services cliniques essentiels disponibles dans le cadre des soins de santé primaires (SSP). Les gouvernements ont la responsabilité d'assurer une lutte efficace contre la tuberculose en appliquant la stratégie DOTS.

1.5 Conséquences de l'échec dans la mise en œuvre de PNAT efficaces

Si l'implantation de PNAT efficaces échoue, cela aura les conséquences suivantes:

- le nombre des cas de TB continuera à augmenter;
- le nombre des décès dus chaque année à la TB continuera d'augmenter sur le plan mondial (il est estimé actuellement à trois millions);
- le nombre de cas de TB à bacilles multirésistants augmentera considérablement dans le monde entier;
- il deviendra impossible de maîtriser l'épidémie que l'on peut combattre actuellement;
- des informations fiables sur la TB, y compris le dépistage des cas et les taux de guérison, manqueront.

L'engagement politique dans le financement et l'implantation efficace des PNAT est nécessaire pour faire progresser la lutte mondiale contre la tuberculose et éviter les conséquences de l'échec.

Lectures complémentaires

TB - A Global Emergency. Rapport de l'OMS sur l'épidémie mondiale de tuberculose, 1994 (en anglais uniquement). WHO/TB/94.177

Stop TB at the source. Rapport de l'OMS sur l'épidémie mondiale de tuberculose, 1995 (en anglais uniquement) WHO/TB/95.183

Groupes à risques. Rapport de l'OMS sur l'épidémie mondiale de tuberculose, 1996. WHO/TB/96.198

Principes généraux d'une lutte antituberculeuse efficace. Programme mondial de Lutte contre la Tuberculose, 1994. WHO/TB/94.179

Banque mondiale. Investing in Health: World Development Report 1993. New York, NY. Oxford University Press, 1993.

STRATÉGIE ET PRINCIPES GÉNÉRAUX D'UNE LUTTE ANTITUBERCULEUSE EFFICACE

2.1 Objectifs du chapitre

Il décrit la stratégie DOTS recommandée par l'OMS et les principes généraux d'une lutte antituberculeuse efficace.

2.2 Considérations générales

L'OMS a déclaré que la TB était une urgence mondiale car elle échappe à tout contrôle dans de nombreuses parties du monde. Les programmes dans beaucoup de pays en développement n'ont pas réussi à la maîtriser dans le passé parce qu'ils n'ont pas guéri assez de malades, et notamment les cas contagieux (à frottis positif), principalement pour les raisons suivantes:

- ils se sont fondés sur des services curatifs réservés à la tuberculose qui n'ont pas réussi à assurer la supervision directe du traitement et qui n'ont pas été accessibles pour de nombreux malades;
- ils ont utilisé des schémas thérapeutiques inadaptés ou n'ont pas réussi à avoir recours aux schémas thérapeutiques normalisés;
- ils ne disposaient pas d'un système de gestion de l'information permettant l'évaluation rigoureuse des résultats du traitement des malades.

En réponse à cette urgence mondiale, l'OMS a adopté une nouvelle stratégie et des principes généraux pour une lutte antituberculeuse efficace. "DOTS" est le nom de marque de la stratégie OMS de lutte contre la Tuberculose. Pour réussir à maîtriser la TB, il est crucial que les agents de soins de santé traitent les malades en suivant ces principes généraux dans le cadre d'un Programme national de lutte antituberculeuse (PNAT).

Cette stratégie suit les principes organisationnels suivants:

- disponibilité d'un réseau de diagnostic et de traitement décentralisé implanté dans les structures sanitaires existantes et intégré aux SSP;
- bonne gestion du programme reposant sur la responsabilité et la supervision des agents soignants;
- système d'évaluation intégré pour le dépistage des nouveaux cas et des rechutes, ainsi que pour l'analyse des résultats du traitement sur des cohortes complètes de malades.

Les principes généraux de l'OMS pour une lutte antituberculeuse efficace comportent la description:

- Des objectifs généraux de la lutte antituberculeuse.
- D'une stratégie.
- De ses buts.

- D'un train de mesures pour la lutte antituberculeuse.
- Des activités essentielles du PNAT.
- Des indicateurs mesurant la progression de la lutte antituberculeuse.

2.3 Objectifs généraux de la lutte antituberculeuse

- Réduire la mortalité, la morbidité et la transmission de la maladie.
- Empêcher l'apparition de la résistances du bacille aux médicaments.

2.4 Stratégie de la lutte

Fournir, au moins à tous les cas de TB à frottis positifs (source de propagation), la chimiothérapie de courte durée (CCD) sous supervision directe au moins pendant la phase initiale du traitement.

2.5 Buts de la lutte

- Guérir 85% des cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif nouvellement dépistés.

Les PNAT qui obtiennent ce taux de guérison pour ces malades ont sur la tuberculose les effets suivants:

- la prévalence et le taux de transmission de la maladie diminuent immédiatement;
- l'incidence décroît progressivement;
- il y a moins de résistance acquise aux médicaments (ce qui rend le traitement ultérieur plus simple et moins onéreux).

Les PNAT obtenant un faible taux de guérison ont sur la tuberculose les effets suivants:

- il y a plus d'échecs thérapeutiques pour les cas à frottis d'expectoration positif;
 - la résistance acquise aux médicaments augmente.
- Dépister au moins 70% des cas de tuberculose à frottis positif.

Il est important de développer le dépistage des cas lorsque le PNAT a obtenu un taux de guérison élevé dans tout le pays.

AVEC UN PNAT EFFICACE, ON OBSERVE UN TAUX DE GUÉRISON ÉLEVÉ,
UN FAIBLE NIVEAU DE RÉSISTANCE ACQUISE ET, EN FIN DE COMPTE,
UN TAUX DE DÉPISTAGE ÉLEVÉ.

2.6 Train de mesures pour la lutte antituberculeuse

Le succès de la stratégie DOTS dépend de la mise en œuvre d'un train de mesures en cinq points:

- engagement des pouvoirs publics vis-à-vis d'un Programme national de lutte antituberculeuse;
- dépistage des cas par l'examen microscopique des frottis d'expectoration pour toutes les personnes suspectes de TB, identifiées dans les services généraux de santé;
- chimiothérapie normalisée de courte durée pour, au moins, tous les cas de TB à frottis positif dans des conditions convenables de prise en charge;
- approvisionnement régulier et ininterrompu pour tous les médicaments antituberculeux essentiels;
- système de surveillance permettant la supervision et l'évaluation du programme.

2.7 Caractéristiques essentielles d'un PNAT

- Le PNAT a une unité centrale.
- Le manuel du PNAT est disponible au niveau des districts.
- Il existe un système d'enregistrement et de notification utilisant des registres standardisés.
- Un programme de formation couvre tous les aspects des mesures de lutte antituberculeuse.
- Un réseau national de services de microscopie fonctionne en liaison étroite avec les services de SSP et il fait régulièrement l'objet de contrôles de qualité.
- Les services de traitement sont disponibles au sein de l'infrastructure des SSP et ils appliquent en priorité la chimiothérapie de courte durée sous supervision directe.
- L'approvisionnement en médicaments et en matériel de diagnostic est régulier.
- Il existe un plan de visites de supervision des services de santé.
- Il existe un plan de développement du projet avec des détails relatifs au budget, aux sources de financement et aux responsabilités.

2.8 Indicateurs mesurant la progression du PNAT dans sa lutte contre la tuberculose

- Le manuel du PNAT (reflétant l'engagement des pouvoirs publics).
- Le nombre de zones administratives du pays qui mettent en œuvre la nouvelle stratégie de lutte antituberculeuse.
- Le taux de guérison.
- Le taux de dépistage.

Lectures complémentaires

TB - A Global Emergency. Rapport de l'OMS sur l'épidémie mondiale de tuberculose, 1994 (en anglais uniquement). WHO/TB/94.177

Stop TB at the source. Rapport de l'OMS sur l'épidémie mondiale de tuberculose, 1995 (en anglais uniquement) WHO/TB/95.183

Principes généraux d'une lutte antituberculeuse efficace. Programme mondial de Lutte contre la Tuberculose, 1994. WHO/TB/94.179



3 DÉFINITIONS DE CAS

3.1 Objectifs du chapitre

Le diagnostic de la tuberculose signifie la reconnaissance d'un cas évolutif, c'est-à-dire un patient présentant la maladie clinique provoquée par des lésions dues à *M. tuberculosis*. Il ne suffit pas de poser le diagnostic, il faut également définir le cas et ceci s'applique à tous les malades tuberculeux, qu'ils soient adultes ou enfants. Le présent chapitre explique la raison, l'importance, les facteurs et l'utilisation des définitions de cas.

3.2 Pourquoi définir les cas?

L'encadré ci-dessous expose les quatre raisons incitant à définir les cas.

- enregistrement correct du malade et notification du cas
- évaluation des tendances dans les proportions de nouveaux cas à frottis positif, de rechutes à frottis positif et autres cas de retraitement
- distribution des cas dans les catégories codifiées de traitement
- analyse de cohorte

3.3 Pourquoi faire coïncider le traitement avec des catégories codifiées?

L'encadré ci-dessous expose les trois raisons à cette démarche.

- Consacrer en priorité les ressources au traitement des cas à frottis positif
- Éviter le traitement insuffisant des cas à frottis positif et ainsi prévenir l'apparition de la résistance acquise
- Rendre plus efficace l'utilisation des ressources et minimiser les effets secondaires pour les malades en évitant de les traiter en excès.

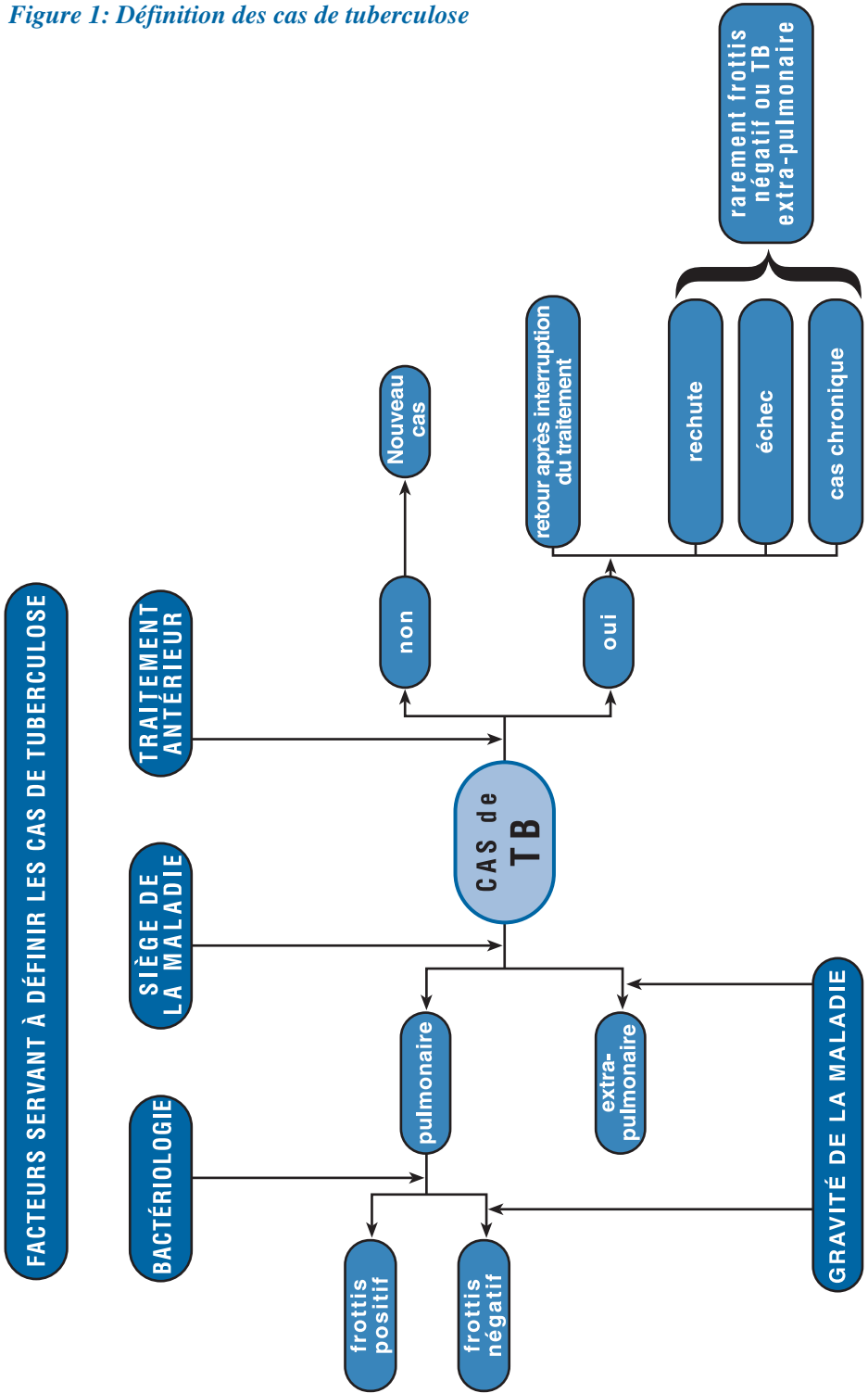
3.4 Quels sont les facteurs déterminant la définition des cas?

L'encadré ci-dessous expose les quatre facteurs qui interviennent.

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

Vous trouverez à la figure 1 un résumé des facteurs dont dépendent la définition des cas.

Figure 1: Définition des cas de tuberculose



3.5 Facteurs de la définition des cas

1 Siège de la maladie: pulmonaire ou extrapulmonaire

En général, les schémas thérapeutiques recommandés sont semblables quel que soit le siège de la maladie (bien que certains experts conseillent de prolonger la phase d'entretien en cas de tuberculose méningée par exemple). La localisation du siège de la maladie n'est importante que pour l'enregistrement et la notification.

Remarque:

- Lorsqu'on parle de TB pulmonaire, cela signifie 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.
- Lorsqu'un malade est atteint à la fois de TB pulmonaire et extrapulmonaire, il est un cas de TB *pulmonaire*.
- La définition d'un cas de TB extrapulmonaire avec plusieurs sites touchés dépend du site le plus gravement atteint.

2 Gravité de la TB

La charge bacillaire, l'étendue de la maladie et le site anatomique atteint sont à considérer pour déterminer la gravité du cas de TB et donc le traitement à donner. 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) ou un risque de grave handicap (TB de la colonne vertébrale par exemple), ou les deux (TB méningée par ex.).

Sont classées comme des formes graves de TB extrapulmonaire: la TB méningée, péricardique, péritonéale, pleurale bilatérale ou étendue, de la colonne vertébrale, intestinale et uro-génitale.

Sont classées comme des formes moins graves de TB extrapulmonaire: la TB ganglionnaire, pleurale (unilatérale), osseuse (à l'exclusion de la colonne vertébrale), articulaire et cutanée.

3 Bactériologie (résultat du frottis d'expectoration)

Il est important de connaître le résultat du frottis d'expectoration en cas de TB pulmonaire pour les raisons suivantes:

- identification des cas à frottis positif (car ce sont les cas les plus contagieux et le taux de mortalité est plus élevé pour eux);
- enregistrement et notification (les cas à frottis positif sont les seuls cas pour lesquels la bactériologie permet de suivre la guérison).

Le diagramme de l'annexe 1 montre la méthode de diagnostic recommandée pour les cas suspects de TB pulmonaire.

Tuberculose pulmonaire à frottis positif

SOIT: bacilles acido-alcoolorésistants retrouvés par microscopie dans au moins deux échantillons d'expectoration donnés par le malade;

SOIT: bacilles acido-alcoolorésistants retrouvés par microscopie dans au moins un échantillon d'expectoration donné par le malade et anomalies radiologiques évocatrices d'une TB pulmonaire; et décision prise par un médecin de donner une chimiothérapie antituberculeuse complète;

SOIT: bacilles acido-alcoolorésistants retrouvés par microscopie dans au moins un échantillon d'expectoration donné par le malade et *M. tuberculosis* mis en évidence par culture sur cet échantillon.

Dans les conditions de programme, lorsque les laboratoires de microscopie sont disponibles et les critères diagnostiques sont correctement appliqués, les cas de TB à frottis positif représentent au moins 65% du total des cas de TB pulmonaire chez l'adulte, et au moins 50% de l'ensemble des cas de tuberculose. Remarquer que ces proportions peuvent être plus faibles dans les populations connaissant une incidence élevée du VIH.

Tuberculose pulmonaire à frottis négatif

SOIT: un malade répondant à tous les critères suivants:

- deux séries (au moins à deux semaines d'intervalle) de recherches négatives au microscope des bacilles acido-alcoolorésistants dans les échantillons d'expectoration;
- anomalies radiologiques évocatrices d'une TB pulmonaire, et absence de réponse à un traitement d'une semaine par un antibiotique à large spectre;
- décision prise par un médecin de donner une chimiothérapie antituberculeuse complète;

SOIT: un patient répondant à tous les critères suivants:

- gravement malade;
- au moins deux échantillons d'expectations sans bacilles acido-alcoolorésistants retrouvés par microscopie;
- anomalies radiologiques évocatrices d'une TB pulmonaire étendue (interstitielle ou miliaire);
- décision prise par un médecin de donner une chimiothérapie antituberculeuse complète;

SOIT: un patient dont les frottis d'expectoration initiaux ont été négatifs, mais la mise en culture d'un échantillon a ensuite donné un résultat positif.

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

4 Antécédents de traitement: traitement après interruption (abandon), échec thérapeutique, rechute

Afin de définir le cas, il est important de savoir si un patient a déjà suivi ou non un traitement antituberculeux pour les raisons suivantes:

- identification des malades présentant un risque accru de résistance acquise aux médicaments et prescription du traitement approprié;
- surveillance épidémiologique.

3.6 Définition des cas

Nouveau cas

Patient qui n'a jamais reçu de traitement antituberculeux ou qui a pris des médicaments antituberculeux pendant moins de quatre semaines.

Rechute

Patient déclaré guéri de toute forme de TB par un médecin dans le passé, après une chimiothérapie complète, et qui donne de nouveau des frottis d'expectoration positifs.

Echec thérapeutique

Malade qui, en cours de traitement, continue de donner ou donne de nouveau des frottis positifs cinq mois ou plus après le début du traitement. Il peut également s'agir d'un malade dont les frottis, négatifs avant le début du traitement, sont devenus positifs après le deuxième mois de la chimiothérapie.

Traitement après interruption (T.A.I.) (auparavant appelé retour après abandon)

Patient interrompant son traitement pendant deux mois ou plus et qui retourne dans un service de santé avec des frottis d'expectoration positifs (parfois négatifs également, mais avec une TB jugée évolutive d'après l'évaluation clinique et radiologique).

Cas chroniques

Malade ayant continué de donner ou donnant de nouveau des frottis positifs après avoir terminé un retraitement totalement supervisé.

Remarque:

- Bien que les tuberculoses pulmonaires à frottis négatif et extrapulmonaires puissent aussi être des échecs, des rechutes ou des cas chroniques, c'est rarement le cas (le diagnostic repose alors sur des preuves anatomopathologiques et bactériologiques).

Importance de la définition des cas pour l'enregistrement, la notification et les catégories thérapeutiques

On utilise la définition des cas pour 3 raisons: enregistrement des cas, notification (rapports trimestriels) et détermination des catégories thérapeutiques.

ENREGISTREMENT DES CAS

Lors du diagnostic, chaque malade doit être enregistré sur le registre du district réservé à la tuberculose dans l'une des 6 catégories suivantes:

- nouveaux cas (frottis positifs, frottis négatifs, et TB extrapulmonaire)
- rechutes
- échecs
- traitement après interruption (abandon)
- transferts (venant d'un autre district)
- autres (par ex. cas chronique)

NOTIFICATION DES CAS

Le responsable de la tuberculose au niveau du district notifie les cas au coordinateur régional/provincial pour la TB au moyen de rapports trimestriels où il mentionne les catégories de patients suivantes:

- nouveaux cas (frottis positifs, frottis négatifs, et TB extrapulmonaire)
- rechutes

CATÉGORIES THÉRAPEUTIQUES

Pour chaque malade, le schéma thérapeutique recommandé dépendra de la catégorie de traitement (I, II, III ou IV) selon la définition du cas.

RÉSUMÉ DES CONDITIONS D'UTILISATION DE LA DÉFINITION DES CAS

Le tableau 1 montre l'utilisation de la définition des cas pour l'enregistrement (E), la notification (N) et les catégories de traitement (T).

Tableau 1. Résumé des conditions d'utilisation de la définition des cas

Explication du tableau:

√ indique l'utilisation de la définition de cas pour l'enregistrement (E) et la notification (N)

I, II, III, IV indique la ou les catégorie(s) thérapeutique(s) correspondant à la définition des cas.

	TB PULM FROTTIS + NOUVEAU	TB PULM FROTTIS + RECHUTE	TB PULM FROTTIS - NOUVEAU	TB EXTRAPULM NOUVEAU	TAI	ECHEC	CAS CHRONIQUE
E	√	√	√	√	√	√	√
N	√	√	√	√			
T	I	II	III (I) (grave)	III (I) (grave)	II ^a I ^b III ^c	II	IV

^a Le malade atteint de TB pulmonaire qui a reçu plus d'un mois de traitement, l'a interrompu et qui, en revenant, donne un frottis positif reçoit un traitement de la catégorie II.

^b Le malade qui a commencé son traitement de la catégorie I, l'a interrompu et qui, en revenant, donne un frottis négatif, continue de recevoir un traitement de la catégorie I.

^c Le malade qui a commencé son traitement en catégorie III, l'a interrompu et qui, en revenant, donne un frottis négatif, continue de recevoir un traitement de la catégorie III.

Lectures complémentaires

Le traitement de la tuberculose: principes à l'intention des programmes nationaux.
OMS, Genève, 1993.

Union internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires.
Tuberculosis Guide for Low Income Countries. Quatrième édition, 1996.

Prendre en charge la tuberculose au niveau du district. Cours de formation.
Programme mondial de Lutte contre la Tuberculose. OMS, Genève, 1992. WHO/TB/96.211



4

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES NORMALISÉS

4.1 Objectifs du chapitre

Il décrit les schémas thérapeutiques normalisés, 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 de la tuberculose ou de ses effets tardifs;
- éviter les rechutes;
- diminuer la transmission de la TB à d'autres personnes.

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

4.3 Les médicaments antituberculeux essentiels

Les médicaments antituberculeux ont trois propriétés principales: être bactéricide, stérilisant et capable de prévenir l'apparition de résistances.

Les médicaments antituberculeux possèdent ces trois caractéristiques à des degrés divers. L'isoniazide et la rifampicine sont les bactéricides les plus puissants et ils sont actifs contre toutes les populations de bacilles tuberculeux. Le pyrazinamide et la streptomycine sont également bactéricides contre certaines populations bacillaires. Le pyrazinamide est actif en milieu acide, contre les bacilles situés à l'intérieur des macrophages. La streptomycine est active de son côté contre les bacilles se multipliant rapidement dans le milieu extracellulaire. L'éthambutol et la thioacétazone sont des bactériostatiques utilisés en association avec des bactéricides plus puissants pour éviter l'apparition de bacilles résistants.

Le tableau 2 indique les médicaments antituberculeux essentiels avec leur mode d'action et la posologie recommandée (valeurs minimales et maximales entre parenthèses).

Tableau 2. Médicaments antituberculeux essentiels

MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX ESSENTIELS (ABRÉVIATION)	MODE D'ACTION	POSOLOGIE RECOMMANDÉE (MG/KG)		
		QUOTIDIENNE	INTERMITTENTE	
			3x/SEM.	2x/SEM. ^a
isoniazide (H)	bactéricide	5 (4-6)	10 (8-12)	15 (13-17)
rifampicine (R)	bactéricide	10 (8-12)	10 (8-12)	10 (8-12)
pyrazinamide (Z)	bactéricide	25 (20-30)	35 (30-40)	50 (40-60)
streptomycine (S)	bactéricide	15 (12-18)	15 (12-18)	15 (12-18)
éthambutol (E)	bactériostatique	15 (15-20)	30 (25-35)	45 (40-50)
thioacétazone (T)	bactériostatique	2.5	ne s'applique pas	

^a L'OMS ne recommande pas en général 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 si le malade prend son médicament trois fois par semaine ou tous les jours. Il y a alors un risque plus grand d'échec thérapeutique.

L'annexe 2 donne des renseignements sur les posologies recommandées ainsi que les effets secondaires les plus courants.

N.B.: les formulations des médicaments antituberculeux recommandées par l'OMS se trouvent dans la Liste des médicaments essentiels de l'OMS (LME). Les formulations et les associations des médicaments antituberculeux disponibles dans chaque pays doivent être conformes à la LME.

ADMINISTRATION INTERMITTENTE

L'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide et la streptomycine sont tout aussi efficaces s'ils sont pris deux ou trois fois par semaine ou tous les jours. En général on ne donne l'éthambutol en traitement intermittent que s'il est associé à la prise de rifampicine. La thioacétazone est le seul antituberculeux perdant son efficacité s'il n'est pris que de manière intermittente (2 à 3 fois par semaine).

4.4 Justification des schémas thérapeutiques normalisés

Nouveaux cas

Les schémas thérapeutiques comportent une phase initiale (intensive) de deux mois, suivie d'une phase d'entretien se prolongeant habituellement 4 ou 6 mois. Au cours de la phase initiale, qui fait appel en général à 4 médicaments, les bacilles tuberculeux sont rapidement tués et la contagiosité des malades disparaît en deux semaines environ. Les symptômes régressent et les frottis d'expectoration deviennent négatifs en deux mois pour la grande majorité des patients. La phase d'entretien nécessite un nombre moins grand de médicaments mais pendant une durée plus longue. Leur effet stérilisant élimine les bacilles restants et empêche les rechutes ultérieures.

Il existe un risque de sélectionner des bacilles résistants chez les malades atteints d'une TB pulmonaire à frottis positif, car ils abritent et excrètent un grand nombre de bacilles. Les chimiothérapies de courte durée faisant appel à 4 médicaments au cours de la phase initiale et 2 pendant la phase d'entretien réduisent ce risque. Ces schémas thérapeutiques sont pratiquement aussi efficaces pour les nouveaux malades qui ont des bacilles initialement résistants que pour ceux qui ont des bacilles sensibles.

Le risque de sélectionner des bacilles résistants est faible chez les patients atteints de TB pulmonaire à frottis négatif ou de TB extrapulmonaire, car ces malades abritent moins de bacilles dans leurs lésions. Dans ces cas, les chimiothérapies de courte durée comportant trois médicaments pour la phase initiale et deux médicaments pour la phase d'entretien ont prouvé leur efficacité.

Retraitement

Lorsqu'un malade a déjà été traité, il est possible que les bacilles qu'il abrite et excrète soient devenus résistants et il est plus probable qu'ils le soient contre l'isoniazide au moins. Les schémas de retraitement font appel à 5 médicaments pendant la phase initiale et 3 médicaments pendant la phase d'entretien. Le malade reçoit au moins deux médicaments encore efficaces pendant la phase initiale, ce qui réduit le risque de sélectionner de nouveaux bacilles résistants.

4.5 Justification des priorités données aux catégories thérapeutiques

Dans la perspective de la santé publique, l'identification et la guérison des cas contagieux, c'est-à-dire les cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif, ont la plus grande priorité. En situation de contrainte budgétaire, l'attribution rationnelle des ressources nécessitera de donner la priorité aux différentes catégories thérapeutiques en fonction du rapport coût-efficacité du traitement pour chaque catégorie. Ces catégories sont donc classées de I à IV par ordre de priorité.

4.6 Codification des schémas thérapeutiques

Il existe une codification normalisée pour les schémas thérapeutiques utilisés contre la tuberculose. On a attribué à chaque médicament antituberculeux un code sous la forme d'une lettre, comme le montre le tableau 2. Le traitement comporte deux phases. Le nombre qui précède la phase indique sa durée en mois.

Les nombres en indice (par ex. :₃) après les lettres donnent le nombre de doses du médicament à prendre chaque semaine. L'absence d'un chiffre en indice signifie que le médicament en question doit être pris tous les jours. Les médicaments de remplacement apparaissent sous la forme de lettres entre parenthèses.

EXEMPLE:

2 HRZE / 6 HE.

Il s'agit d'un schéma thérapeutique courant.

La **phase initiale** est **2 HRZE**. Sa durée est de deux mois.

Le traitement est quotidien (il n'y a pas de chiffres en indice, par ex. ₃, après les lettres) et il comporte l'isoniazide (H), la rifampicine (R), le pyrazinamide (Z) et l'éthambutol (E).

La **phase d'entretien** est **6 HE**. Sa durée est de six mois.

Le traitement est quotidien et il comporte l'isoniazide (H) et l'éthambutol (E).

2 H₃R₃Z₃E₃ / 4 H₃R₃.

Certains pays disposent des ressources nécessaires pour fournir de la rifampicine pour la phase d'entretien comme pour la phase initiale.

La **phase initiale** est **2 H₃R₃Z₃E₃**. Sa durée est de deux mois.

Le malade devra prendre son traitement 3 fois par semaine (chiffre ₃ en indice après les lettres).

La **phase d'entretien** est **4 H₃R₃**. Sa durée est de 4 mois et elle comporte

l'isoniazide et la rifampicine à prendre trois fois par semaine (chiffre ₃ en indice après les lettres).

4.7 Schémas thérapeutiques recommandés pour les différentes catégories

Il y a plusieurs schémas thérapeutiques possibles. Le choix des schémas recommandés par le PNAT dépendra du budget du pays, de la couverture des services de SSP et de la qualification du personnel soignant au niveau périphérique. Pour chaque malade, le schéma thérapeutique dépend de la catégorie à laquelle il appartient. Le tableau 3 montre les différents schémas thérapeutiques possibles pour chaque catégorie, pouvant être utilisés dans des situations diverses et dans certaines sous-populations. **Suivez les schémas thérapeutiques recommandés par le PNAT dans votre pays; ils sont indiqués dans le manuel du PNAT.**

Tableau 3. Les différents schémas thérapeutiques possibles pour chaque catégorie

CATÉGORIE DE TRAITEMENT	PATIENTS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES POSSIBLES	
		PHASE INITIALE (TOUS LES JOURS OU 3 FOIS PAR SEMAINE)	PHASE D'ENTRETIEN
I	Nouveaux cas de TB pulmonaire à frottis positif; nouveaux cas de TB pulmonaire à frottis négatifs et lésions parenchymateuses étendues; nouveaux cas de formes graves de TB extrapulmonaire.	2 EHRZ (SHRZ) 2 EHRZ (SHRZ) 2 EHRZ (SHRZ)	6 HE 4 HR 4 H ₃ R ₃
II	Cas à frottis positif: rechute; échec; traitement après interruption.	2 SHRZE/1 HRZE 2 SHRZE/1 HRZE	5 H ₃ R ₃ E ₃ 5 HRE
III	Nouveaux cas de TB pulmonaire à frottis négatif (autres que dans la catégorie I); nouveaux cas de TB extrapulmonaire dans des formes moins graves.	2 HRZ 2 HRZ 2 HRZ	6 HE 4 HR 4 H ₃ R ₃
IV	Cas chroniques (frottis toujours positifs après retraitement supervisé)	NE S'APPLIQUE PAS (Se référer aux principes de l'OMS pour l'utilisation des médicaments de seconde intention dans des centres spécialisés)	

N.B. Certains experts recommandent une phase d'entretien de 7 mois avec la prise quotidienne d'isoniazide et de rifampicine (7 HR) pour les malades de la catégorie I atteints des formes suivantes de tuberculose: tuberculose méningée, TB miliaire, TB de la colonne vertébrale avec atteintes neurologiques.

Le tableau 2. (page 26) et les tableaux 11 et 12 en annexe 3 indiquent les posologies pour les schémas thérapeutiques recommandés habituellement. Ces posologies sont valables pour la plupart des patients.

4.8 Cas particuliers

Traitement de la femme enceinte

Il est important de demander à une femme si elle est enceinte avant de commencer une chimiothérapie antituberculeuse. La plupart des antituberculeux ne présentent aucun danger pour la femme enceinte, à l'exception de la streptomycine. Il faut donc éviter ce médicament, qui fait encourir au fœtus un risque d'ototoxicité, et le remplacer par l'éthambutol. Il est également important d'expliquer à la future mère que l'issue heureuse de la grossesse dépend de la réussite du traitement faisant appel à la chimiothérapie normalisée recommandée.

Traitement de la femme qui allaite

La femme qui allaite et qui a la TB doit suivre une chimiothérapie antituberculeuse complète. Lorsque celle-ci est appliquée à temps et correctement, elle est le meilleur moyen d'éviter la transmission du bacille au nourrisson. Aucun des médicaments antituberculeux n'est contre-indiqué en cas d'allaitement et la femme pourra continuer d'allaiter son enfant sans que celui-ci ne couvre le moindre risque. La mère et l'enfant doivent rester ensemble et le nourrisson doit continuer de s'alimenter au sein normalement. Le bébé doit recevoir une chimioprophylaxie par isoniazide pendant 6 mois, puis être vacciné par le BCG.

Traitement de la femme suivant une contraception par voie orale

A cause des interactions entre la rifampicine et les pilules contraceptives, il y a un risque de diminution de l'effet de ces dernières. Une femme qui suit cette forme de contraception a le choix entre deux options pendant qu'elle prend son traitement de rifampicine. Après consultation d'un médecin elle peut soit prendre une pilule contraceptive plus fortement dosée en œstrogène (50 µg), soit avoir recours à une autre forme de contraception.

Traitement des malades ayant des problèmes hépatiques

On donnera la chimiothérapie habituelle de courte durée aux malades porteurs du virus de l'hépatite, ayant des antécédents d'hépatite aiguë, ou ayant une consommation excessive d'alcool, à condition qu'il soit établi cliniquement qu'ils ne souffrent pas de maladie chronique du foie.

Maladie chronique du foie avérée

On peut utiliser l'isoniazide, la rifampicine et un ou deux médicaments qui ne soient pas hépatotoxiques, comme la streptomycine ou l'éthambutol, pour un traitement d'une durée totale de huit mois. Un schéma thérapeutique de remplacement consiste à donner de la streptomycine, de l'isoniazide et de l'éthambutol pendant la phase initiale, puis de l'isoniazide et de l'éthambutol pendant la phase d'entretien, le traitement durant au total 12 mois. Il ne faut pas donner de pyrazinamide aux patients souffrant d'une maladie hépatique. Les schémas thérapeutiques recommandés sont donc les suivants: 2 SHRE/6 HR ou 2 SHE/10 HE.

Hépatite aiguë (par exemple virale)

Il arrive rarement qu'un malade se présente simultanément avec la 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 jusqu'à ce que l'hépatite ait disparu mais, dans les autres cas, lorsqu'il est nécessaire de traiter la TB pendant l'hépatite, l'association de streptomycine et d'éthambutol pendant une durée maximale de 3 mois constitue l'option la plus sûre jusqu'à la guérison de l'hépatite. Le malade peut ensuite prendre de l'isoniazide et de la rifampicine pendant une phase d'entretien de 6 mois (6 HR).

Traitement des malades souffrant d'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 ces malades à une posologie normale. En cas d'insuffisance rénale grave, 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 différence entre la dose thérapeutique et la dose toxique est trop faible, il ne faut pas donner ce médicament en cas d'insuffisance rénale.

Le schéma thérapeutique le plus sûr qu'on puisse administrer en cas d'insuffisance rénale est le suivant: 2 HRZ / 6 HR

Lectures complémentaires

Crofton J, Horne N, Miller F. Tuberculose clinique. TALC/UICTMR. 1993

OMS, 1995. Médicaments essentiels. Liste modèle de l'OMS: révisée en décembre 1995. Informations pharmaceutiques de l'OMS, Vol. 9, No. 4, 223-234.

Crofton J, Chaulet P, Maher D. Principes pour la prise en charge de la tuberculose à bacilles résistants. WHO Global Tuberculosis Programme, Geneva 1997, WHO/TB/96.210 (Rev. 1)



5 LE SUIVI DU MALADE

5.1 Objectifs du chapitre

Ce chapitre a pour objectif de donner des principes clairs sur les sujets suivants:

- comment suivre et enregistrer la réponse au traitement, notamment pour les malades ayant une tuberculose à frottis positif;
- comment suivre et prendre en charge la toxicité médicamenteuse.

LE SUIVI DE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT

5.2 Suivi de la réponse au traitement

Les malades atteints de tuberculose pulmonaire à frottis positif sont suivis au moyen de l'examen des frottis d'expectoration. C'est le seul groupe de patients tuberculeux pour lesquels un suivi bactériologique est possible. La radiographie thoracique n'est alors pas nécessaire et elle entraîne un gaspillage des ressources. Pour les patients atteints de tuberculose pulmonaire à frottis négatif ou de tuberculose extrapulmonaire, le suivi clinique est la méthode utilisée en général pour évaluer la réponse au traitement. Dans les conditions d'un programme et dans les pays à forte incidence de TB, on ne recommande pas le suivi systématique par la culture des expectorations, difficilement réalisable. Lorsque les laboratoires existent, les enquêtes reposant sur les cultures sont utiles pour évaluer la qualité du diagnostic par l'examen microscopique des frottis.

5.3 Nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif (catégorie I)

La réponse au traitement sera suivie par l'examen des frottis d'expectoration. Il faut recueillir en général deux échantillons d'expectoration pour examen de frottis, à chaque échéance de contrôle.

Le tableau 4 indique les échéances auxquelles les frottis d'expectoration doivent être réalisés dans le cadre des schémas thérapeutiques de 6 et 8 mois. Lorsque les frottis sont négatifs aux échéances indiquées par le tableau 4, cela signifie que le traitement progresse bien, ce qui encourage le malade et l'agent de soins responsable de la supervision du traitement.

Tableau 4. Suivi au moyen de l'examen des frottis d'expectoration pour les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif

EXAMEN DU FROTTIS D'EXPECTORATION	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES	
	TRAITEMENT DE 6 MOIS	TRAITEMENT DE 8 MOIS
A la fin de la phase initiale	Fin du deuxième mois	Fin du deuxième mois
Au cours de la phase d'entretien	Fin du quatrième mois	Fin du cinquième mois
A la fin du traitement	Au cours du sixième mois	Au cours du huitième mois

La plupart des patients auront des frottis d'expectoration négatifs à la fin du deuxième mois. Ils passeront alors à la phase d'entretien. Si un malade a toujours un frottis positif à ce moment là, cela pourrait indiquer:

- le plus souvent que la phase initiale du traitement a été mal supervisée et que l'observance du malade a été médiocre;
- parfois, que la progression vers la négativation du frottis est lente, par exemple si le malade a des cavités étendues et une charge bacillaire initiale importante;
- rarement, que le malade a des bacilles résistants et ne répond pas aux médicaments de première intention.

Si les frottis d'expectoration sont positifs à la fin du deuxième mois et quelle que soit la raison de ce résultat, on prolongera la phase initiale d'un troisième mois, puis le malade commencera la phase d'entretien. Si les frottis d'expectoration sont toujours positifs à la fin du 5^e mois, on sera alors en présence d'un échec thérapeutique. Le malade sera enregistré de nouveau dans la rubrique "échec" et recommencera un retraitement complet (catégorie II).

Dans la plupart des pays à forte prévalence de la TB, on réservera les tests de sensibilité aux antibiotiques à la surveillance épidémiologie de la résistance bactérienne. L'accès aux laboratoires de culture et la fiabilité des tests de sensibilité sont en général insuffisants pour que les résultats servent à la prise en charge des malades.

Dans certains cas, lorsque les moyens de mise en culture sont accessibles et que les résultats des tests de sensibilité sont fiables, ces derniers pourront s'avérer utiles pour les échecs, les rechutes et les cas chroniques.

5.4 Patients déjà traités ayant des frottis d'expectoration positifs (Catégorie II)

L'examen des frottis d'expectoration est réalisée à la fin de la phase initiale du traitement (à la fin du troisième mois), pendant la phase d'entretien (à la fin du cinquième mois) et à la fin du traitement (huitième mois). Si le malade donne toujours des frottis positifs à la fin du troisième mois, la phase initiale du traitement comportant quatre médicaments est prolongée d'un mois et on examine de nouveau les frottis d'expectoration à la fin du quatrième mois. Si le malade donne toujours des frottis positifs à la fin du quatrième mois, on enverra (là où c'est possible) les expectorations à un laboratoire pour la mise en culture et les tests de sensibilité; le patient commence alors la phase d'entretien. Si la culture et les tests de sensibilité montrent ensuite une résistance à au moins deux des 3 médicaments utilisés pour la phase d'entretien, il faudra alors orienter le malade vers un service spécialisé pour envisager un traitement par des antituberculeux de seconde intention. Lorsque les laboratoires ne permettent ni la mise en culture, ni les tests de sensibilité, le patient continuera son traitement jusqu'à la fin du schéma de retraitement.

5.5 Nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis négatif (en général catégorie III)

Il est important d'examiner des frottis d'expectoration à la fin du deuxième mois en raison des deux éventualités suivantes: une erreur au moment du diagnostic initial (c'est-à-dire un cas à frottis positif que l'on a diagnostiqué par erreur comme donnant des frottis négatifs); la non-observance du traitement. 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 à la fin du deuxième mois, il faudra l'enregistrer de nouveau comme cas à frottis positif et commencer une chimiothérapie complète dans la catégorie II.

ENREGISTREMENT DES RÉSULTATS DU TRAITEMENT.

5.6 Enregistrement des résultats normalisés du traitement

Le responsable de la TB au niveau du district note dans le registre réservé à la TB le résultat du traitement pour chaque cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif à la fin de la chimiothérapie.

Tableau 5. Enregistrement des résultats du traitement pour les cas de TB à frottis positif

Guérison	Malade donnant des frottis négatifs à la fin, ou un mois avant la fin du traitement, ainsi qu'une autre fois avant ce dernier examen.
Traitement complet	Patient qui a terminé son traitement mais pour lequel on ne dispose pas des résultats des examens des frottis d'expectoration à au moins deux occasions avant la fin du traitement.
Echec	Malade donnant toujours ou de nouveau des frottis positifs après cinq mois ou plus de traitement.
Décès	Patient mort en cours de traitement, quelle que soit la raison du décès.
Traitement interrompu (abandon)	Malade ayant interrompu son traitement pendant deux mois ou plus.
Transfert	Patient transféré vers une unité de soins relevant d'un autre district et pour lequel on ignore le résultat du traitement.

Remarque:

- Les malades à frottis positif dont le registre du laboratoire garde la trace mais qui n'ont jamais été enregistrés ailleurs ou ne se sont pas présentés pour le traitement doivent être notés dans le registre de district pour la tuberculose et classés dans la catégorie "traitement interrompu (abandons)": il s'agit en fait d'un "abandon avant le commencement du traitement".

- Les malades pour lesquels le diagnostic de tuberculose est erroné doivent être effacés du registre du district pour la TB et l'analyse du résultat des traitements ne doit pas en tenir compte.
- Pour les cas de tuberculose extrapulmonaire et pulmonaire à frottis négatif, il est impossible d'évaluer si le traitement a réussi ou échoué car les indicateurs de résultats dépendent de l'examen des frottis d'expectoration. Pour ces patients, on notera toutefois dans le registre du district les indications suivantes: traitement complet, décès, abandon et transfert.

5.7 Analyse de cohorte portant sur les résultats du traitement pour les cas de TB pulmonaire à frottis positif.

Le responsable de la TB au niveau du district doit réaliser une analyse de cohorte portant sur les résultats des traitements tous les trimestres et à la fin de chaque année. La cohorte de "patients TB" se compose de tous les cas de TB pulmonaire à frottis positif enregistrés au cours d'une certaine période, habituellement un trimestre (c'est-à-dire entre le 1er janvier et le 31 mars, entre le 1er avril et le 30 juin, entre le 1er juillet et le 30 septembre et entre le 1er octobre et le 31 décembre). Les malades nouveaux et les malades déjà traités forment deux cohortes séparées. L'évaluation des résultats des traitements (6 ou 8 mois) se déroule environ trois mois après que tous les malades de la cohorte ont terminé leur traitement.

Les rapports trimestriels des districts sur les résultats du traitement sont envoyés au niveau régional. Le responsable de la tuberculose au niveau régional vérifie que les rapports des districts soient corrects, complets et cohérents; il intègre toutes les analyses de cohorte sur tous les cas à frottis positif de la région et soumet le rapport à l'unité centrale du programme national de lutte antituberculeuse (PNAT). Le PNAT intègre alors l'ensemble des analyses de cohorte en provenance de toutes les régions et concernant tous les cas de TB à frottis positif enregistrés dans le pays. L'analyse de cohorte est l'outil clé de gestion pour évaluer l'efficacité du programme de lutte antituberculeuse au niveau de son application. Elle permet d'identifier les problèmes, de sorte que le PNAT peut mettre en place les actions appropriées pour les surmonter et améliorer ses résultats.

SURVEILLANCE ET PRISE EN CHARGE DE LA TOXICITÉ DES MÉDICAMENTS

5.8 Suivi des patients pour dépister les effets indésirables graves des médicaments antituberculeux

La plupart des malades terminent leur traitement sans que leurs médicaments aient des effets secondaires graves. Cela arrive cependant dans certains cas, peu nombreux, et le suivi clinique de tous les malades tuberculeux est donc important durant le traitement. Les examens systématiques de laboratoire ne sont pas nécessaires.

Le personnel soignant peut surveiller l'apparition d'effets indésirables provoqués par les médicaments de deux manières. En premier lieu, il peut apprendre au malade à reconnaître les symptômes des effets secondaires courants et leur demander de les signaler s'ils apparaissent chez eux. Deuxièmement, il peut poser des questions spécifiques sur ces symptômes, lorsque les malades viennent chercher leurs médicaments.

5.9 Prévention des effets indésirables

Il est possible pour le personnel soignant de prévenir certains effets secondaires d'origine médicamenteuse, comme la neuropathie périphérique causée par l'isoniazide. Celle-ci se présente habituellement sous la forme d'une sensation de brûlure aux pieds et apparaît plus souvent chez la femme enceinte et dans les cas suivants: infection par le VIH, consommation abusive d'alcool, malnutrition, diabète, maladie hépatique chronique. Tous ces patients doivent prendre 10 mg par jour de pyridoxine en traitement préventif, en même temps que les antituberculeux.

5.10 Effets indésirables des médicaments antituberculeux

L'annexe 2 donne les effets indésirables de chaque médicament antituberculeux. Le tableau 6 envisage les effets secondaires en fonction des symptômes. On les classe en effets indésirables mineurs, ou graves. Le malade qui développe des effets secondaires mineurs doit en général poursuivre son traitement, habituellement selon la même posologie mais on réduit parfois les doses et on lui donne également un traitement symptomatique. Lorsqu'il s'agit d'un effet indésirable grave, on arrête le traitement ou le médicament en cause. La prise en charge ultérieure dépendra de la nature de l'effet secondaire, comme le montre le tableau 6. Les malades souffrant de réactions indésirables graves doivent être pris en charge par un hôpital au niveau du district ou du centre de référence.

Tableau 6. Effets indésirables des médicaments antituberculeux en fonction des symptômes

EFFETS SECONDAIRES	MÉDICAMENT (S) PROBABLEMENT RESPONSABLE (S)	PRISE EN CHARGE
Mineurs		
Anorexie, nausée, douleurs abdominales	Rifampicine	Poursuivre le traitement, vérifier la posologie Faire prendre le traitement juste avant le coucher
Douleurs articulaires	Pyrazinamide	Aspirine
Sensation de brûlure aux pieds	Isoniazide	Pyridoxine: 10 mg par jour
Urines rouge-orangées	Rifampicine	Rassurer le malade
Graves		
Démangeaisons, éruption cutanée	Thioacétazone (Streptomycine)	Arrêter les médicaments antituberculeux, voir ci-dessous
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)	La plupart de médicaments antituberculeux notamment l'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide	Arrêter les médicaments antituberculeux, (voir ci-dessous p. 40)
Vomissements, états confusionnels (suspicion d'insuffisance hépatique aiguë d'origine médicamenteuse)	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

5.11 Prise en charge des réactions cutanées

Elle dépendra de la prise ou non de thioacétazone par le patient.

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'autres causes évidentes (par exemple la gale), il faut absolument arrêter le traitement tout de suite. On ne pourra le reprendre que lorsque la réaction cutanée aura disparu complètement. Le patient devra être perfusé et on administrera éventuellement des corticostéroïdes si le rash cutané est sévère ou s'il y a atteinte des muqueuses et une hypotension. 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 un prurit apparaît sans autre cause évidente (comme la gale), la méthode recommandée consiste à essayer un traitement symptomatique avec des antihistaminiques, à poursuivre le traitement antituberculeux et à garder le patient sous observation étroite. En cas d'éruption cutanée, il faudra arrêter tous les antituberculeux. Une fois cette réaction disparue, on doit reprendre le traitement mais le problème est de savoir comment alors qu'on ne sait pas précisément quel médicament est responsable de la réaction. Le tableau 7 montre la méthode standardisée pour réintroduire les médicaments antituberculeux après une réaction cutanée.

Tableau 7. Réintroduction des médicaments antituberculeux après un effet indésirable

MÉDICAMENT *	PROBABILITÉ D'ÊTRE LA CAUSE DE LA RÉACTION	DOSES D'ÉPREUVE		
		1 ^{er} JOUR	2 ^e JOUR	3 ^e JOUR
Isoniazide	le moins probable ↓ le plus probable	50mg	300mg	300mg
Rifampicine		75mg	300mg	Dose totale
Pyrazinamide		250mg	1 gramme	Dose totale
Ethambutol		100mg	500mg	Dose totale
Streptomycine		125mg	500mg	Dose totale

* par ordre de ré-introduction

Si la réaction cutanée a été grave, on donnera des doses d'épreuve initiales plus faibles (environ un dixième de celles indiquées pour le premier jour).

Ces doses d'épreuve sont administrées dans le but d'identifier le médicament responsable de la réaction. Le processus commence par le médicament le moins susceptible de produire l'effet indésirable (c'est-à-dire l'isoniazide). On commence par une dose d'épreuve faible car alors, s'il y a réaction, celle-ci ne sera pas aussi grave que s'il s'agissait de la dose complète. On augmente ensuite graduellement la posologie sur 3 jours, puis on recommence cette procédure en ajoutant à chaque fois un médicament. Toute réaction à l'addition d'un médicament identifie celui-ci comme étant responsable de l'effet indésirable. Aucun élément n'indique que cette méthode d'épreuve suscite l'apparition de résistances aux médicaments.

Si le médicament responsable est le pyrazinamide, l'éthambutol ou la streptomycine, on reprendra le traitement sans ce produit et on le remplacera si possible. Il arrive qu'il soit nécessaire de prolonger le schéma thérapeutique. On considérera alors que la reprise du schéma thérapeutique équivaut à un nouveau début de traitement. Cela prolonge la durée totale du traitement mais diminue les risques de récurrence.

Il arrive rarement que des malades développent des réactions d'hypersensibilité aux deux médicaments antituberculeux les plus puissants, l'isoniazide et la rifampicine, qui sont la pierre angulaire de la chimiothérapie de courte durée. Lorsqu'un sujet séronégatif pour le VIH présente une réaction (sans caractère de gravité) à l'isoniazide ou à la rifampicine, on peut le désensibiliser pour le médicament en question. Il ne faut cependant jamais tenter une désensibilisation chez un malade tuberculeux également infecté par le VIH à cause du risque élevé de toxicité majeure. Les méthodes de désensibilisation sont complexes et elles ne doivent être entreprises que dans des centres spécialisés. Il importe de se rappeler que ce processus entraîne un risque de résistance et on donnera donc si possible au malade en cours de désensibilisation deux antituberculeux qu'il n'a jamais pris auparavant. Pour plus de détails, le lecteur pourra se référer à l'ouvrage "Tuberculose clinique" (Crofton, Horne et Miller, 1993).

5.12 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. Lorsqu'un patient développe une hépatite au cours de son traitement, celle-ci peut avoir pour origine les médicaments antituberculeux eux-même ou une autre cause. Il est important d'éliminer les autres causes possible avant de décider que l'hépatite est d'origine médicamenteuse. Dans ce cas, il faudra interrompre le traitement. Une fois le problème hépatique disparu, on pourra souvent reprendre le même schéma thérapeutique. Lorsque l'hépatite a été grave, il est conseillé d'éviter ensuite le pyrazinamide et la rifampicine. Le régime thérapeutique indiqué pour ces patients est le suivant: phase initiale de deux mois avec de la streptomycine, de l'isoniazide et de l'éthambutol tous les jours, puis phase d'entretien de 10 mois avec l'isoniazide et l'éthambutol (2 SHE/10 HE).

Un malade gravement atteint par la tuberculose et souffrant d'hépatite médicamenteuse risque de mourir s'il ne reçoit pas le traitement antituberculeux. Dans ce cas, on administre deux des médicaments les moins hépatotoxiques, la streptomycine et l'éthambutol. Une fois l'hépatite terminée, on reprendra le traitement habituel.

Lectures complémentaires

Crofton J, Horne N, Miller F. Tuberculose clinique. TALC/UICTMR. 1993

6 OBSERVANCE DU TRAITEMENT

6.1 Objectifs du chapitre

La priorité d'un programme national de lutte antituberculeuse au niveau de la santé publique consiste à guérir les cas à frottis positif tout en évitant l'apparition de résistance bactérienne. L'observance du traitement permet de réaliser cette priorité et de guérir les malades quelle que soit la forme de tuberculose. Le présent chapitre présente des recommandations visant à assurer l'observance du traitement.

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

L'observance du malade est un facteur déterminant du succès thérapeutique. Dans de nombreux pays, une grande proportion de patients arrêtent leur traitement avant la fin, pour des raisons diverses. Cette interruption prématurée pose des problèmes pour les malades eux-mêmes, pour ceux qui les soignent et pour ceux qui ont la responsabilité des programmes antituberculeux.

Il est bien plus important de renforcer l'observance du traitement en appliquant la supervision directe que d'accroître les ressources consacrées à la recherche de ceux qui ont abandonné leur traitement. Lorsque les malades suivent un traitement auto-administré, il est difficile de retrouver ceux qui abandonnent et cela donne souvent peu de résultats, notamment dans les pays à faible revenu.

Il est essentiel que le personnel soignant et les agents travaillant dans les communautés soient polis et respectueux des besoins du malade, chaque fois qu'ils sont en contact avec lui.

6.3 Traitement sous supervision directe: questions et réponses

6.3.1 Qu'entend-on par traitement sous supervision directe?

Le traitement sous supervision directe est l'un des éléments de la stratégie DOTS, c'est-à-dire que l'ensemble des mesures recommandées par l'OMS pour lutter contre la tuberculose. Le traitement directement supervisé implique qu'un superviseur surveille que le malade avale bien ses comprimés. Cela permet d'assurer que ce dernier prend bien les bons médicaments, à la posologie correcte, en laissant les intervalles de temps qui conviennent. De nombreux pays ont eu recours à cette méthode pour les patients hospitalisés dans des hôpitaux ou des sanatoriums, mais on peut également l'appliquer pour les malades en traitement ambulatoire. Le superviseur sera un agent de santé ou un membre de la communauté formé et supervisé. On peut encourager, par des mesures incitatives, des membres de la communauté à devenir des superviseurs. Le PNAT forme et contrôle les agents superviseurs qui observent directement le traitement. Les rapports doivent être clairement définis et transparents entre le personnel du PNAT, le personnel des services généraux de santé et les superviseurs des traitements. Il importe également d'assurer le secret médical et que l'observation directe du traitement soit acceptable par le malade.

6.3.2 Pourquoi est-il nécessaire de superviser directement le traitement?

De nombreux malades recevant un traitement auto-administré sans leur propre responsabilité ne le suivent pas. Il est impossible de prédire qui suivra ou ne suivra pas son traitement et c'est la raison pour laquelle le traitement sous supervision directe est nécessaire, au moins dans la phase initiale du traitement, pour assurer la bonne observance.

Si un malade atteint de TB ne se présente pas un jour pour l'administration du traitement sous supervision directe, il sera nécessaire de le rechercher afin de poursuivre le traitement.

6.3.3 Y a-t-il d'autres possibilités que le traitement sous supervision directe?

C'est la seule méthode qui ait prouvé qu'elle assurait l'observance du traitement et permettait d'atteindre les objectifs mondiaux de l'OMS. D'autres moyens de superviser étroitement le traitement ont été essayés dans certaines conditions et dans certains pays. Aucun pays en développement n'a pu démontrer à ce jour que son programme appliquait dans l'ensemble du pays des manières de superviser les traitements auto-administrés avec un taux de succès équivalent au taux de succès obtenu par le traitement sous supervision directe dans les conditions de programme.

6.3.4 Quand la supervision directe du traitement est-elle nécessaire?

Elle est toujours recommandée dans les cas suivants:

- pendant les deux mois de la phase initiale du traitement pour tous les nouveaux cas à frottis positif;
- pendant les quatre mois de la phase d'entretien pour tous les schémas thérapeutiques comportant de la rifampicine (qu'elle soit prise quotidiennement ou plusieurs fois par semaine¹);
- pendant toute la durée des schémas de retraitement.

Comme la supervision directe du traitement n'est pas toujours réalisable pour l'intégralité du schéma thérapeutique et pour tous les patients, il est nécessaire de superviser les traitements aussi étroitement que possible dans d'autres cas:

- phases initiale et d'entretien pour les cas de TB pulmonaire à frottis négatif et TB extrapulmonaires;
- phase d'entretien de six mois pour les traitements ne comportant pas de rifampicine dans cette phase et destinés aux cas à frottis positif.

¹ Une exception à l'observation directe du traitement concerne la phase d'entretien pour des schémas thérapeutiques impliquant la prise quotidienne de rifampicine. Dans les pays à faible incidence (taux d'incidence de la TB inférieur à 10 pour 100 000), on recommande une supervision étroite des traitements auto-administrés faisant appel à des associations fixes de principes actifs, dans la mesure où le programme connaît des taux de guérison et de conversion des frottis élevés (85%).

6.3.5 *Comment s'assurer que la supervision directe du traitement convient aux besoins du malade?*

Un malade tuberculeux qui doit aller chercher trop loin son traitement sera moins susceptible de le suivre. L'un des objectifs du programme de lutte contre la tuberculose est d'organiser des services amenant le traitement aussi près que possible du domicile (ou parfois du lieu de travail) du malade. Le programme atteindra cet objectif en intégrant les services de soins de la tuberculose dans les services généraux de santé.

De nombreux patients vivent près d'un établissement de soins (par exemple un centre de santé, un hôpital de district). Pour ces malades, le superviseur du traitement sera donc un membre du personnel soignant dans l'établissement en question. D'autres en revanche vivent loin de ce type de services. Pour ceux-là le superviseur sera un agent de soins détaché ou un membre de la communauté formé à cette tâche. La collaboration avec d'autres programmes, par exemple de lutte contre la lèpre, permet d'identifier dans leur personnel la personne susceptible d'assurer la supervision directe des traitements. Certaines zones ont des programmes de soins communautaires pour le VIH/SIDA. Les dispensateurs de soins à domicile pour le VIH/SIDA peuvent également assurer la supervision directe des traitements s'ils ont la formation et l'encadrement requis.

6.3.6 *Comment faciliter la supervision du traitement?*

- L'objectif est d'optimiser les traitements ambulatoires en amenant ces traitements aussi près que possible du domicile des malades (ou parfois de leur lieu de travail). Autant que possible, le personnel des services généraux de santé devrait assurer cette supervision. Lorsque c'est impossible, on peut faire appel à des membres de la communauté.
- Utiliser autant que possible des associations de principes actifs à doses fixes (voir annexe 3) et des emballages sous blister afin de réduire le risque d'usage erroné des comprimés.
- L'utilisation de ces associations de principes actifs à doses fixes et des conditionnements sous blister est obligatoire lorsque le traitement n'est pas supervisé directement.
- Envisager des mesures incitatives pour le personnel et les malades, en gardant à l'esprit les avantages et les inconvénients que celles-ci peuvent présenter.

6.3.7 *Comment assurer la supervision directe du traitement dans les diverses situations?*

La façon d'assurer la supervision directe du traitement dépend de la situation locale, des installations, des ressources et du milieu. L'application doit donc être flexible et s'adapter aux différents districts et pays. Le tableau 8 montre des exemples de méthodes de supervision directe du traitement adaptées aux conditions locales.

Quelle que soit la méthode choisie de supervision pour l'administration des traitements, le programme doit montrer un taux élevé de conversion des frottis et de guérison en zone urbaine et en zone rurale, sur un échantillonnage de malades important et représentatif. Si après évaluation de la méthode de supervision directe des schémas thérapeutiques, on observe un échec, il faudra modifier la méthode de supervision directe et la tester au niveau régional et national dans des districts de démonstration et de formation.

Lorsque, dans un pays, un district ou une région prouve son succès dans la méthode appliquée pour traiter les malades sous supervision directe, ce district ou cette région pourra servir de modèle pour les autres districts ou régions. A son tour, le pays qui fait la preuve de sa réussite dans l'application du traitement sous supervision directe peut servir d'exemple pour les pays voisins.

6.4 Traitement interrompu (abandon): que faire?

La supervision directe du traitement est certainement le meilleur moyen d'éviter les interruptions de traitement lorsque cette méthode est adaptée aux besoins des malades et à leurs conditions de travail. Il arrive toutefois que les traitements soient interrompus, même s'ils sont supervisés directement. Cela se produit également pendant la phase d'entretien où le malade prend ses médicaments sans supervision.

6.4.1 Mesures préventives pour diminuer la durée de l'interruption du traitement

Au moment de l'enregistrement d'un patient commençant un traitement, il est important de consacrer suffisamment de temps à ce malade (de préférence aussi à un membre de sa famille), car c'est un moment privilégié pour le conseiller. Au cours de cette entrevue, il est crucial d'enregistrer les renseignements personnels: adresses du malade et d'autres personnes (comme celles de son conjoint, de ses parents, de son lieu de travail, de son école) afin d'être sûr de pouvoir le contacter. Il est également important d'identifier les problèmes potentiels auxquels le patient pourrait être confronté au cours de la phase initiale du traitement.

Une nouvelle entrevue à la fin de la phase initiale permettra de confirmer ou de corriger les adresses données par le malade. Celui-ci peut également informer l'agent de santé sur ses projets (travail, famille, déménagement) dans les mois qui suivent et pendant lesquels se déroulera la phase d'entretien. Dans certains pays, une visite au domicile du patient au cours des deux mois de la phase initiale permet de vérifier l'adresse exacte du malade et dans le même temps d'organiser un dépistage pour son entourage, notamment les enfants de moins de cinq ans.

6.4.2 Mesures visant à réduire la durée de l'interruption du traitement

Lorsqu'un patient ne vient pas au rendez-vous fixé pour son traitement, il faut s'enquérir du devenir de ce malade grâce aux adresses obtenues au préalable et le rechercher par tous les moyens adaptés à la situation locale. Afin de prendre les mesures nécessaires, il importera de trouver, la semaine suivante, la raison pour laquelle il s'est absenté (par ex. le décès, un accident, une maladie concomitante, un changement d'adresse à cause du travail ou pour des raisons familiales).

Tableau 8. Exemples de méthodes visant à assurer la supervision directe du traitement, adaptées à la situation locale

SITUATION LOCALE	LIEU GÉOGRAPHIQUE	MÉTHODES VISANT À ASSURER L'OBSERVATION DIRECTE DU TRAITEMENT
Nomades vivant dans une zone avec une faible infrastructure sanitaire	North-East Province (Kenya)	Phase prolongée et intensive de traitement dans des "manyattas" (villages)
Familles urbaines vivant en relations étroites	Guinée (Afrique de l'Ouest)	Rôle de la famille étendue
Villages en zone rurale	Hlabisa, KwaZulu/Natal (Afrique du Sud)	Superviseurs appartenant à la communauté, par ex. des commerçants
Groupes démunis et marginaux dans une grande ville: alcooliques, drogués, sans domicile	New York City (Etats-Unis d'Amérique)	Agents de santé détachés
Bons hôpitaux dans les districts ruraux	Malawi (Afrique)	Hospitalisation pendant la phase intensive
Bonne infrastructure des soins de santé primaires en zone rurale	Chine	Agents de santé dans les villages, mesures incitatives
Etablissement de soins accessibles en zone urbaine	Tanzanie	Traitement ambulatoire dans ces établissements



7 INFECTION PAR LE VIH ET TUBERCULOSE

7.1 Objectifs du chapitre

Le présent chapitre décrit brièvement l'épidémiologie de la TB/VIH et décrit ses implications pour le traitement de la tuberculose.

7.2 Epidémiologie de la co-infection TB/VIH

L'épidémie de l'infection par le VIH a accru le poids de la tuberculose, notamment dans les populations où la prévalence de cette dernière est forte chez les jeunes adultes. On estime que, dans le monde, il y a près de deux milliards de personnes infectées par *M. tuberculosis*, 16 millions par le VIH et cinq à six millions par les deux. L'Afrique subsaharienne compte 70% des personnes co-infectées par le VIH et la tuberculose, l'Asie 20%. Le VIH est le facteur connu le plus puissant qui fasse augmenter le risque d'évolution de l'infection tuberculeuse vers la maladie: lorsqu'une personne est infectée par le VIH et *M. tuberculosis*, elle court un risque d'environ 50% de développer la tuberculose au cours de sa vie.

Dans plusieurs pays d'Afrique subsaharienne, 30 à 70% des patients atteints par la TB sont séropositifs pour le VIH et, dans certains pays, l'incidence de la TB a plus que doublé au cours des dix dernières années. Cela a accru énormément la charge pesant sur les services généraux de santé, notamment les hôpitaux.

7.3 Mode d'évolution de la tuberculose liée au VIH

A mesure que l'infection par le VIH progresse, le nombre et le fonctionnement des lymphocytes CD4 déclinent et le système immunitaire est moins apte à enrayer la multiplication et l'extension locale de *M. tuberculosis*. Les formes disséminées et extrapulmonaires de la maladie sont plus courantes.

Tuberculose pulmonaire

C'est la forme la plus courante de tuberculose, même chez les malades infectés par le VIH. Ses manifestations dépendront du degré d'immunosuppression. Le tableau ci-dessous montre comment l'aspect clinique, les résultats des frottis d'expectoration et la radiographie thoracique varient souvent en fonction du stade, précoce ou tardif, de l'infection par le VIH.

Tableau 9. Variations de la TB pulmonaire en fonction du stade de l'infection par le VIH

CARACTÉRISTIQUES DE LA TB PULMONAIRE	STADE DE L'INFECTION PAR LE VIH	
	PRÉCOCE	TARDIF
aspect clinique	ressemble souvent à une TB pulmonaire post-primaire	ressemble souvent à une TB pulmonaire primaire
résultats du frottis d'expectoration	souvent positif	souvent négatif
radiographie thoracique	souvent des cavités	souvent des infiltrations sans cavités

On a constaté une augmentation du nombre de cas notifiés de tuberculose pulmonaire à frottis négatif en relation avec la co-épidémie de TB/VIH. On manque d'un test largement disponible et servant de "référence absolue" pour le diagnostic de tuberculose pulmonaire à frottis négatif et il est souvent difficile de distinguer ces cas d'autres affections pulmonaires liées au VIH. On ne sait donc pas avec certitude dans quelle mesure cette forme de TB est diagnostiquée en excès. Pour que ce diagnostic soit aussi exact que possible, il est important de suivre les principes recommandés pour le diagnostic aussi étroitement que possible.

Tuberculose extrapulmonaire

Les formes les plus courantes sont les suivantes: lymphadénite (tuberculose ganglionnaire), épanchement pleural, péricardite, tuberculose miliaire et méningée.

TB liée au VIH chez l'enfant

Comme chez l'adulte, l'évolution naturelle de la TB chez un enfant infecté par le VIH dépend du stade de l'infection par le VIH. Au stade précoce, lorsque l'immunité est encore bonne, les symptômes sont semblables à ceux observés chez un enfant qui n'est pas infecté par le VIH. A mesure que l'infection par le VIH progresse et que l'immunité décline, la dissémination de la TB devient plus courante. La méningite tuberculeuse, la tuberculose miliaire ou des tuberculoses ganglionnaires étendues se déclarent alors.

7.4 Le traitement antituberculeux chez les patients infectés par le VIH

Les catégories de traitement obéissent aux mêmes critères quel que soit le statut du malade par rapport au VIH. En général, la chimiothérapie est identique sauf pour l'utilisation de la thioacétazone à laquelle on attribue un risque élevé de réaction cutanée grave, voire mortelle, chez le patient infecté par le VIH. On utilisera donc l'éthambutol pour le remplacer chez toute personne chez qui on connaît ou on soupçonne une infection par le VIH.

On sait que certains pays n'ont pas les moyens de remplacer la thioacétazone par l'éthambutol et, en santé publique comme en pratique individuelle, il arrive que le traitement disponible le plus efficace comporte de la thioacétazone. Lorsqu'on ne peut l'éviter, il est essentiel d'avertir les malades sur le risque de réactions cutanées graves. Il faut alors absolument leur conseiller d'arrêter la thioacétazone immédiatement et de venir consulter dans un service de santé si un prurit ou une réaction cutanée apparaissent.

La streptomycine reste utile dans certains pays dans la mesure où existent des moyens d'assurer la stérilisation des aiguilles et des seringues. Il arrive que certains pays à forte prévalence du VIH ne disposent pas de ces moyens; ceux-ci doivent alors éviter d'employer la streptomycine.

7.5 Réponse des malades infectés par le VIH au traitement antituberculeux

Taux de mortalité clinique

Il est d'environ 20% pour les malades co-infectés par la TB et le VIH un an après le début du traitement antituberculeux. Ce chiffre est plus élevé que celui observé chez les malades tuberculeux séronégatifs pour le VIH. L'excès de mortalité chez

les patients TB/VIH pendant et après le traitement est dû partiellement à la tuberculose elle-même et en partie aux autres problèmes liés au VIH. Le taux de létalité est moins élevé avec la CCD qu'avec les schémas thérapeutiques anciens (1 SHT ou SHE/11 HT ou HE), en partie parce que la CCD est un traitement antituberculeux plus efficace. On notera que la rifampicine est un médicament antituberculeux doté également d'une activité antimicrobienne étendue, ce qui pourrait diminuer le nombre des décès imputables à d'autres infections bactériennes liées au VIH pendant le traitement antituberculeux.

Réponse au traitement des malades non-décédés

Plusieurs études ont évalué les réponses cliniques, radiologiques et microbiologiques à la CCD chez les patients séropositifs et séronégatifs pour le VIH. Si l'on exclut les malades décédés, ces réponses ont été semblables quel que soit le statut du malade tuberculeux par rapport au VIH.

Récidive de la tuberculose après la fin du traitement

Le taux de rechute est le même pour tous les malades tuberculeux terminant leur CCD, qu'ils soient séropositifs ou séronégatifs pour le VIH. Il est en revanche plus élevé pour les patients séropositifs pour le VIH traités avec les anciens schémas thérapeutiques normalisés.

7.6 Conséquences du VIH pour la lutte antituberculeuse

Les conséquences sont les suivantes:

- diagnostic en excès des TB pulmonaires à frottis négatif
- défaut de diagnostic des TB pulmonaires à frottis positif
- supervision inadaptée de la chimiothérapie antituberculeuse
- faible taux de guérison
- taux élevé de mortalité durant le traitement
- taux élevé d'abandon à cause des effets indésirables des médicaments
- taux élevé de rechutes
- risque d'augmentation du nombre de cas à bacilles résistants

7.7 Réponse des programmes nationaux de lutte antituberculeuse à l'épidémie de co-infection TB/VIH

Le VIH a pour effet de mettre en évidence toutes les faiblesses des PNAT. L'épidémie de VIH souligne le besoin de s'attacher à identifier et à guérir les malades tuberculeux contagieux et les principes de la lutte antituberculeuse restent les mêmes, même s'il y a beaucoup de patients co-infectés par les deux agents pathogènes. Les services de santé doivent néanmoins faire face à un nombre important et croissant de cas de tuberculose dans les populations où la co-infection est courante.

L'épidémie de co-infection TB/VIH exige les mesures suivantes:

- le renforcement des PNAT (structures et activités) et la décentralisation des activités thérapeutiques;
- le renforcement de la coordination et de la collaboration entre les PNAT, les services s'occupant du VIH, du SIDA et des MST, et les services généraux de santé;

- le renforcement des critères de diagnostic pour les TB pulmonaires et extrapulmonaires;
- la recherche de solutions locales dans certains milieux où l'on a relevé la plus grande augmentation du poids de la tuberculose, les grandes villes par exemple.

7.8 Conseils et dépistage du VIH pour le patient atteint de tuberculose

Le lien entre le VIH et la TB est bien connu dans le public. Un malade souffrant de TB peut donc être conscient de la possibilité d'être également infecté par le VIH. Il est important d'offrir aux sujets atteints de TB le conseil et la possibilité du dépistage volontaire du VIH, si c'est réalisable, sur la base des avantages suivants:

- permettre au sujet de connaître son statut par rapport au VIH;
- améliorer le diagnostic et la prise en charge des autres affections liées au VIH;
- éviter les médicaments entraînant un risque élevé d'effets secondaires;
- augmenter l'utilisation des préservatifs et diminuer la transmission du VIH.

La politique de dépistage obligatoire du VIH (même si elle était légale) chez les sujets atteints de TB irait à l'encontre de son objectif. Ce type de mesure aurait les résultats suivants:

- les malades seraient dissuadés de chercher à se soigner;
- la détection des cas dans les groupes à risque diminuerait;
- la crédibilité des services de santé serait amoindrie.

Le conseil confidentiel est essentiel avant et après la recherche des anticorps anti-VIH. L'intéressé doit consentir explicitement et en connaissance de cause à faire le test, c'est-à-dire qu'il comprend les implications de cette épreuve et les conséquences du dépistage. Le conseiller apporte son soutien. Le conseil est un dialogue entre le patient et le conseiller.

7.9 Coordination des soins aux malades tuberculeux

Le personnel du PNAT et des services généraux de santé doivent avoir à l'esprit qu'un malade co-infecté par la TB et le VIH peut présenter aussi bien d'autres maladies liées au VIH que la tuberculose. La coordination des soins dans leurs différents cadres et niveaux favorise leur continuité pour ce type de patients. Certains savent parfois qu'ils sont séropositifs pour le VIH et développent ensuite la tuberculose. Mais le plus souvent ils ne découvrent leur séropositivité qu'après avoir contracté la tuberculose. Dans les deux cas, le programme de lutte antituberculeuse doit collaborer étroitement avec les autres services apportant l'aide et les soins aux personnes séropositives pour le VIH. Le praticien soignant le malade atteint de TB/VIH joue un rôle clef pour l'orientation du sujet et de sa famille vers les services adéquats de conseil, de soutien et de soins.

Lectures complémentaires

Harries AD, Maher D. TB/HIV: Manuel clinique. Organisation mondiale de la Santé, Programme mondial de Lutte contre la Tuberculose, 1996.

APPROVISIONNEMENT ET UTILISATION DES MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX

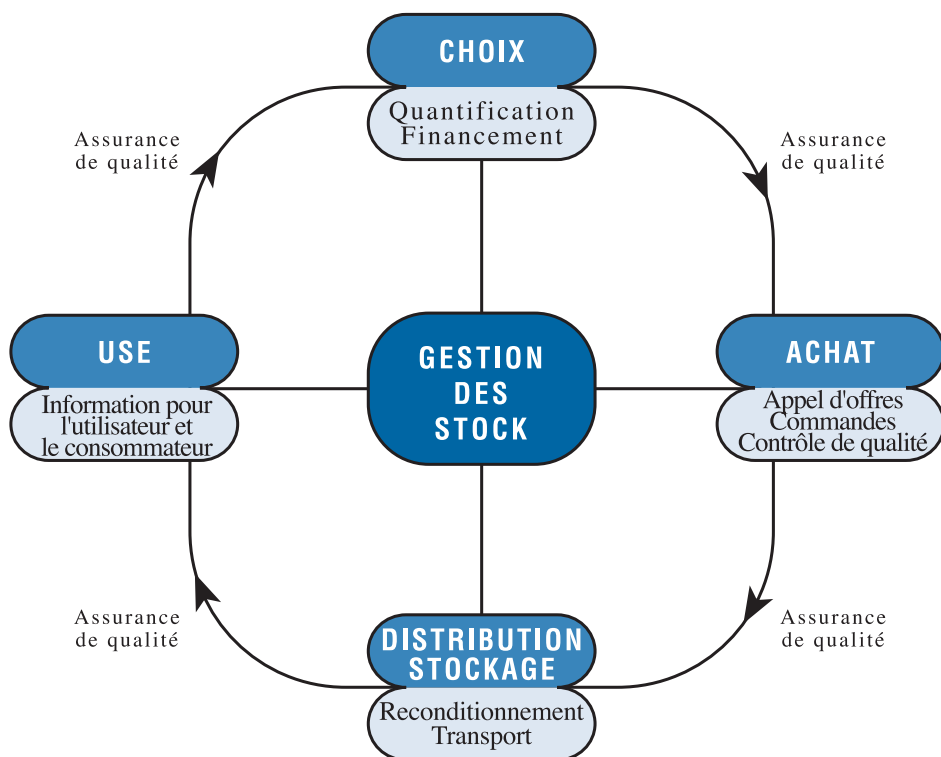
8.1 Objectifs du chapitre

L'approvisionnement régulier en médicaments antituberculeux et leur utilisation correcte sont les deux conditions du succès pour tout PNAT. La tâche essentielle des administrateurs de PNAT consiste à toujours assurer une chimiothérapie complète pour tous les cas de tuberculose dépistés et enregistrés. Le présent chapitre décrit comment les administrateurs de programmes peuvent assurer l'approvisionnement régulier en médicaments antituberculeux et leur utilisation correcte.

8.2 Cycle logistique des médicaments

Afin de réaliser l'approvisionnement régulier en médicaments antituberculeux et leur utilisation correcte, il convient de suivre chaque étape du cycle logistique.

Figure 2. Cycle logistique des médicaments



8.3 Choix des bonnes formulations

Le choix des bonnes formulations pour les médicaments antituberculeux essentiels constituant les chimiothérapies standardisées permet d'obtenir:

- de meilleurs traitements,
- de plus faibles coûts,
- un approvisionnement plus facile.

Il existe d'ores et déjà plusieurs formulations sur le marché et d'autres seront disponibles dans le futur. Les administrateurs de PNAT doivent choisir parmi les formulations disponibles sur le marché celles qui sont le mieux adaptées à la délivrance des schémas thérapeutiques standardisés retenus par le programme national. Cette sélection doit prendre en compte la courbe de distribution du poids chez les malades tuberculeux, la formation et l'expérience du personnel de santé, l'étendue de la couverture sanitaire, les ressources financières et les conditions du marché. Il leur faut ensuite assurer que la liste nationale des médicaments essentiels renferme ces médicaments antituberculeux.

8.4 Formulation des médicaments antituberculeux essentiels

Le tableau 10 montre la formulation de ces médicaments, d'après les informations contenues dans les publications suivantes.

OMS, 1995. Médicaments essentiels. Liste modèle de l'OMS: révisée en Décembre 1995. En anglais dans WHO Drug Information, Vol. 9, N/ 4, 223-234.

OMS, 1995. Série de Rapports techniques de l'OMS. N/ 850, 1995. L'utilisation des médicaments essentiels. Sixième rapport du Comité OMS d'experts.

Tableau 10 Médicaments antituberculeux essentiels

MÉDICAMENT	PRÉSENTATION	DOSAGE
Principes actifs isolés		
Isoniazide	Comprimé	100 mg, 300 mg
Rifampicine	Gélule ou comprimé	150 mg, 300 mg
Pyrazinamide	Comprimé	400 mg, 500 mg
Ethambutol	Comprimé	100 mg, 400 mg
Streptomycine	Poudre pour injection	1g
Associations à doses fixes		
• à usage quotidien		
Thioacétazone + isoniazide	Comprimé	50 mg + 100 mg 150 mg + 300 mg
Ethambutol + isoniazide	Comprimé	400 mg + 150 mg
Rifampicine + isoniazide	Comprimé	150 mg + 75 mg 300 mg + 150 mg
Rifampicine + isoniazide + pyrazinamide	Comprimé	150 mg + 75 mg + 400 mg
• à usage intermittent (trois fois par semaine)		
Rifampicine + isoniazide	Comprimé	150 mg + 150 mg
Rifampicine + isoniazide + pyrazinamide	Comprimé	150 mg + 150 mg + 500 mg

8.5 Comment déterminer la quantité correcte pour chaque médicament?

Une tâche plus complexe que le choix des médicaments est de décider quelles quantités sont nécessaires. Il faut calculer ces quantités en fonction de plusieurs données: nombre de cas notifiés l'année précédente dans les différentes catégories de traitement, schémas thérapeutiques standardisés utilisés par le PNAT, stocks existants. Il est essentiel de prévoir des réserves à tous les niveaux, par exemple trois mois de stock au niveau du district, trois mois au niveau provincial et six mois au niveau central. Les modules pédagogiques de l'OMS sur la prise en charge de la tuberculose décrivent en détail les méthodes pratiques pour quantifier les besoins en médicaments.

8.6 L'assurance de qualité pour les médicaments antituberculeux

Médicalement et commercialement parlant, l'assurance et le contrôle de qualité des produits pharmaceutiques sont d'une importance cruciale. La qualité des médicaments (qu'il s'agisse de comprimés renfermant un ou plusieurs principes actifs) qui seront utilisés dans la lutte antituberculeuse doit être assurée avant l'achat et au moyen d'évaluations régulières faisant appel à un contrôle périodique des échantillons prélevés de manière aléatoire dans les lots reçus.

Récemment, plusieurs médicaments associant deux ou trois principes actifs ont été produits dans certains pays pour la consommation locale et l'exportation. Un certain nombre de ces associations ont été soumises à des études de biodisponibilité chez l'homme et l'on a trouvé qu'elles donnaient de faibles concentrations sanguines en rifampicine auxquelles on a attribué des échecs thérapeutiques et des résistances acquises. Sur la base de ces résultats, l'OMS et l'UICMR recommandent de n'utiliser que les associations pour lesquelles les études chez l'homme ont montré une biodisponibilité satisfaisante de la rifampicine. Lors de l'achat des médicaments, les pays doivent spécifier que les préparations contenant des associations de principes actifs et employées en clinique doivent faire l'objet, de la part de laboratoires indépendants des fournisseurs, d'essais pharmacologiques périodiques établissant une biodisponibilité satisfaisante.

La qualité des médicaments dépend d'un ensemble de normes devant être maintenues tout au long de la chaîne de fabrication et de distribution. Ceci demande une réglementation adaptée, un système d'inspection et des installations pour les contrôles de qualité. La présence sur le marché de contrefaçons ou de médicaments ne répondant pas aux normes requises est la conséquence de réglementations insuffisantes ou mal mises en vigueur.

Le PNAT doit s'assurer que les médicaments antituberculeux ont la qualité requise en vérifiant:

- qu'ils sont produits selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF) recommandées par l'OMS;
- que leur importation s'accompagne du certificat de l'OMS (schéma de certification de l'OMS sur la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international);

- que leur commande s'accompagne des spécifications requises, lorsque l'achat a fait l'objet d'un appel d'offres;
- qu'ils sont conservés selon les bonnes pratiques de stockage et selon le principe du PEPS (premier entré, premier sorti).

8.7 Financement des médicaments antituberculeux et approvisionnement

De meilleurs systèmes d'approvisionnement, l'accès aux renseignements sur le marché et des commandes en gros permettent de réaliser des économies considérables. Le meilleur moyen d'obtenir des médicaments de qualité à faible prix consiste à faire appel à la concurrence pour l'achat de lots au conditionnement standardisé. Il est essentiel d'utiliser les Dénominations communes internationales (DCI) pour standardiser l'approvisionnement.

Les annexes 4 et 5 donnent le prix des antituberculeux commandés directement par l'intermédiaire de l'UNICEF et le coût des schémas thérapeutiques recommandés par l'OMS (selon les prix figurant sur la liste 1996 de l'UNICEF).

Les prix indiqués sont valables pour les six premiers mois de 1996. (La liste des prix des médicaments essentiels de l'UNICEF est remise à jour tous les six mois, et indique les prix FOB, à l'exclusion de l'assurance, du transport et des taxes administratives).

Le prix des médicaments antituberculeux a diminué considérablement au cours des cinq dernières années. De nos jours, les médicaments nécessaires pour une chimiothérapie de courte durée de six ou huit mois ne coûtent pas plus chers que ceux utilisés auparavant pour les schémas thérapeutiques de longue durée, 12 mois ou plus, qui ne renfermaient pas de rifampicine. On a démontré que, dans les pays en développement, la disponibilité continue des 30 à 40 médicaments essentiels pour les soins de santé primaires revenait à moins d'un dollar des Etats-Unis par habitant et par an. Parallèlement on peut assurer la disponibilité des médicaments antituberculeux essentiels pour environ cinq cents des Etats-Unis par habitant, même dans les pays connaissant une forte prévalence de la tuberculose.

Les pays ou les organisations capables d'estimer leurs besoins à long terme peuvent faire leurs achats en gros ou passer des contrats à long terme (sur trois ans par exemple). En joignant leurs achats au niveau inter pays ou régional, les pays ou les organisations ont également la possibilité de se procurer les médicaments à des prix moins élevés sur le marché mondial par l'intermédiaire de fournisseurs à bon marché ou d'organismes s'occupant des achats.

Lors du calcul et des projections concernant les coûts réels du programme, il est important d'envisager des facteurs comme le financement, le délai de livraison, les assurances, les modes de transport (par air, mer ou terre) et les frais de manutention. Chaque pays doit faire une analyse minutieuse de ces facteurs: selon les pays par exemple, le CAF (coût-assurance-fret) s'obtient en ajoutant 7 à 30% aux prix FOB de la liste pour les frais de transport. 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 délivrés aux malades, même s'ils leur sont donnés 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 d'envisager les délais de production et de livraison ainsi que d'autres ressources pour la distribution et le stockage dans le pays.

8.8 Distribution et conservation des médicaments antituberculeux

Il faut accorder une attention spéciale à la distribution et à la conservation des médicaments antituberculeux (comme pour tous les médicaments essentiels) aux niveaux périphérique et intermédiaire. Le niveau central doit distribuer les médicaments aux autres niveaux régulièrement tous les trimestres plutôt qu'une fois par an afin d'éviter les pénuries locales. Il existe un certain nombre de facteurs d'importance fondamentale: conditions de conservation (température et humidité); gestion dans les entrepôts (espace suffisant pour les stocks, contrôle des dates d'expiration, instauration du principe 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 où ils sont conservés et gérés.

8.9 Usage rationnel des médicaments antituberculeux

Un médicament n'est pas seulement un produit chimique: il requiert également des renseignements pour son utilisation. Il est essentiel de donner aux prescripteurs et au public les informations appropriées concernant les médicaments antituberculeux afin qu'ils soient utilisés de manière rationnelle et sûre.

Des informations indépendantes, fiables et objectives peuvent être fournies aux prescripteurs par un certain nombre de moyens qu'on utilisera conjointement:

- bulletin national d'informations pharmaceutiques;
- formulaires nationaux;
- programmes d'éducation et symposiums de formation continue sur les soins médicaux et la pharmacie;
- directives techniques et traitements standardisés.

Au niveau du malade, on peut améliorer l'utilisation des médicaments et l'observance des traitements de nombreuses façons: étiquetage correct, affiches, conditionnement sous blister, éducation des malades donnée individuellement ou en groupe dans le cadre des services de santé existants. Lors de visites de surveillance aux établissements de soins, le personnel du PNAT peut évaluer localement comment les médicaments antituberculeux sont administrés.

La supervision directe de l'ingestion des médicaments renforcent leur utilisation rationnelle par les malades. Un autre moyen pour atteindre ce but consiste à s'assurer que les médicaments ne sont pas détournés pour des ventes privées.

8.10 Rôle de l'organisme national de réglementation pharmaceutique

Dans le contexte d'une politique pharmaceutique nationale, un organisme responsable de la réglementation nationale contribuera à l'approvisionnement et à l'utilisation rationnelle des antituberculeux au moyen de divers mécanismes:

- enregistrement et homologation des médicaments entrant sur le marché national;
- contrôle de qualité, comprenant des études de biodisponibilité pour les médicaments essentiels (et les associations de principes actifs à doses fixes), par un laboratoire indépendant des producteurs et des fournisseurs;
- conditionnement et étiquetage des médicaments;
- inspection des lieux de production et de conservation des médicaments;
- contrôle de qualité pendant la distribution, du niveau central aux niveaux périphériques;
- surveillance des effets secondaires (réseau de pharmacovigilance).

8.11 Conclusion

L'approvisionnement et l'utilisation des médicaments antituberculeux ne s'organisent pas à partir de rien. La plupart des pays ont un système général d'approvisionnement des médicaments au niveau national. Lorsque c'est faisable, l'approvisionnement en médicaments antituberculeux et la formation du personnel doivent s'intégrer au programme des médicaments essentiels dans le système national utilisé (par ex. les procédures d'appels à la concurrence, la conservation, la distribution, les contrôles de qualité). Cela doit permettre une efficacité accrue et la permanence des approvisionnements.

Lectures complémentaires

OMS, 1989. Directives pour l'élaboration des politiques pharmaceutiques nationales. Genève

*OMS, 1995. Médicaments essentiels. Liste modèle de l'OMS: révisée en Décembre 1995.
En anglais dans WHO Drug Information, Vol. 9, N° 4, 223-234.*

*OMS, 1995. Série de Rapports techniques de l'OMS. N° 850, 1995.
L'utilisation des médicaments essentiels. Sixième rapport du Comité OMS d'experts.*

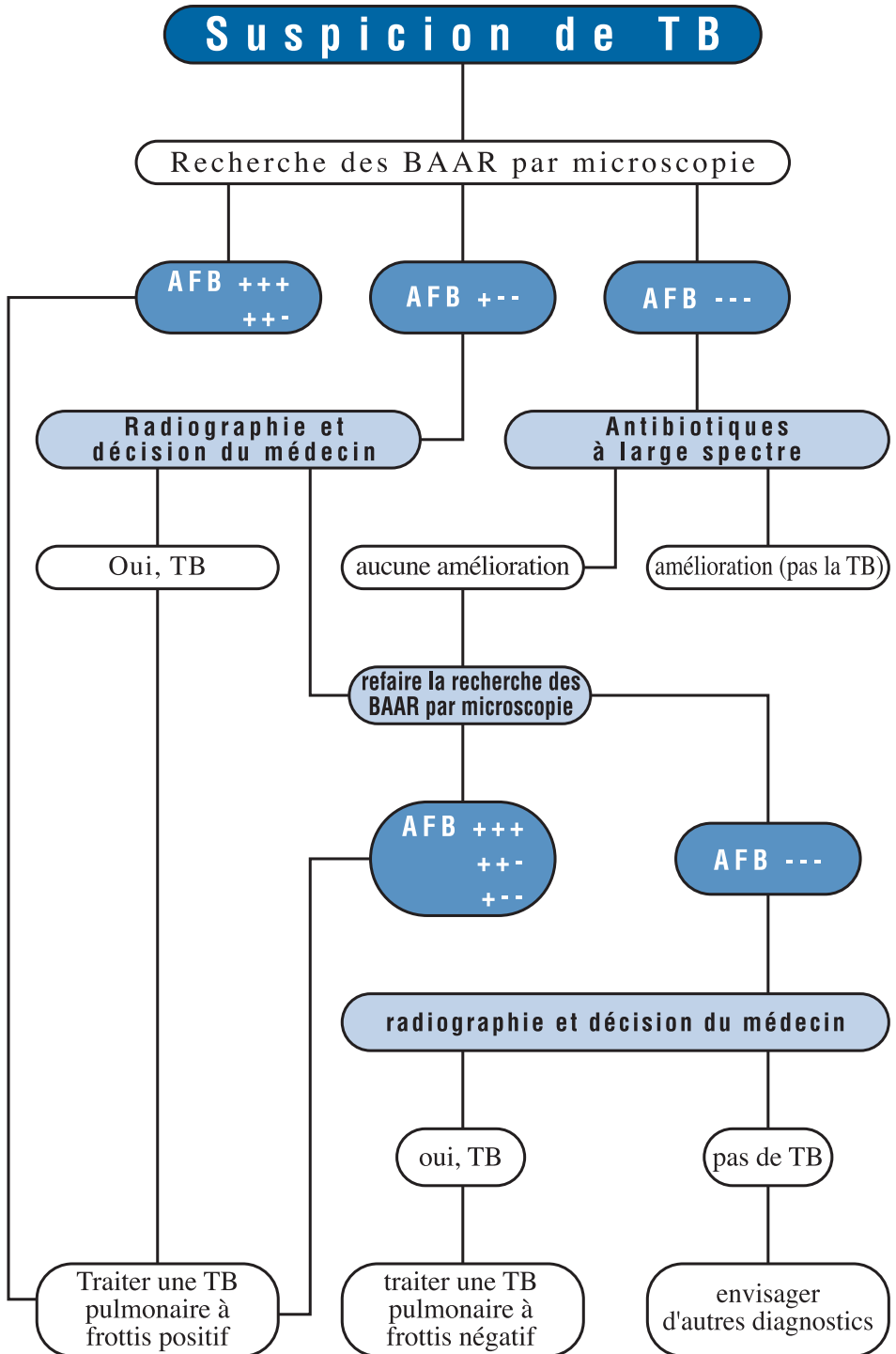
*Prendre en charge la tuberculose au niveau du district. Cours de formation.
Programme mondial de Lutte contre la Tuberculose, Genève, 1992. WHO/TB/96.211.*

*Prendre en charge la tuberculose au niveau national. Cours de formation.
Programme mondial de Lutte contre la Tuberculose, Genève, 1996. WHO/TB/96.203.*

OMS, 1992. Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques, trente-deuxième rapport. 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. OMS, Série de rapports techniques, N° 823, 1992.

*OMS, 1992. Principes directeurs à l'intention des petits organismes nationaux de réglementation pharmaceutique, cinquième rapport du Comité OMS d'experts.
OMS, Série de rapports techniques, N° 825, Annexe 1, 1992.*

PLAN DE PRISE EN CHARGE NORMALISÉE DES MALADES SUSPECTS DE TUBERCULOSE





MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX ESSENTIELS

ISONIAZIDE

Groupe: antimycobactérien

Comprimés à 100 et 300 mg

Solution injectable à 25 mg/ml en ampoule de 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 génétiquement, se situe entre moins d'une heure et plus de trois heures selon la vitesse d'acétylation. Il est excrété en grande partie dans les urines au bout de 24 heures sous forme de métabolites inactifs.

Données cliniques

INDICATIONS

Il fait partie de tous les schémas chimiothérapeutiques 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 infecté récemment et encore asymptomatique,
- l'aggravation de l'infection chez les sujets immunodéficients.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

TRAITEMENT (EN ASSOCIATION AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS)

Adultes et enfants: 5 mg/kg (4 à 6 mg/kg) et au maximum 300 mg par jour
 10 mg/kg trois fois par semaine
 15 mg/kg deux fois par semaine

PROPHYLAXIE

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

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 de santé général dans la communauté est bas, l'administration de pyridoxine pourrait être posée en routine.

Les épileptiques doivent être bien équilibrés par leur traitement car l'isoniazide peut provoquer des crises.

GROSSESSE

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

EFFETS INDÉSIRABLES

L'isoniazide est en général bien toléré aux doses recommandées. 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 le traitement. On observe cependant plus souvent une élévation brutale des transaminases hépatiques au début du traitement, mais elle n'a aucune signification 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 empêche 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 trois 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 et de pratiquer un lavage gastrique. L'hémodialyse pourra avoir un effet favorable par la suite. L'administration de fortes doses de pyridoxine est nécessaire pour éviter une neuropathie périphérique.

CONSERVATION

Les comprimés doivent être conservés dans des récipients bien 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, antibiotique macrocyclique complexe qui inhibe la synthèse d'acide ribonucléique chez un large éventail de microbes pathogènes. C'est un bactéricide doté d'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 microgrammes/ml au bout de 2 à 4 heures, l'élimination se faisant ensuite avec une demi-vie de deux à trois 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 six et huit mois recommandés actuellement par l'OMS (voir le tableau 3 page 29).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La rifampicine doit être administrée de préférence au moins 30 minutes avant les repas car la nourriture en réduit l'absorption.

Adultes et enfants: 10 mg/kg (8 à 12 mg/kg) et au maximum 600 mg par jour ou deux ou trois fois par semaine

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à la rifampicine
- 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 la rifampicine après un arrêt prolongé. Dans les rares cas 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 les malades que la rifampicine peut donner une coloration rougeâtre aux urines, aux larmes, à la salive et aux expectorations et que les lentilles de contact peuvent prendre une teinte irréversible.

GROSSESSE

On adoptera dans la mesure du possible le schéma thérapeutique de six 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 aux doses actuellement recommandées, bien qu'une intolérance digestive grave oblige parfois à interrompre le traitement. Les autres effets indésirables (rash cutané, fièvre, syndrome grippal et thrombopénie) surviennent plutôt en cas d'administration intermittente. 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 trois fois par semaine. Ces réactions disparaissent en général lorsqu'on passe à une administration quotidienne.

Une élévation modérée des concentrations sériques de bilirubine et de transaminases est fréquente au début du traitement mais elle 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 dose des médicaments métabolisés par le foie, notamment les corticoïdes, les contraceptifs stéroïdiens, les hypoglycémisants, les anticoagulants oraux, la phénytoïne, la cimétidine, la ciclosporine et les glucosides digitaliques. Comme la rifampicine réduit l'efficacité des pilules contraceptives, on conseillera aux patientes de choisir entre les deux options suivantes. Après avoir consulté leur médecin elles peuvent prendre une pilule plus fortement dosée en œstrogène (50 mcg), ou bien avoir recours à une méthode de contraception non hormonale pendant toute la durée du traitement et au moins un mois supplémentaire à la fin.

L'excrétion biliaire des produits de contraste et de la bromesulfonephthaléine sodique peut être réduite, tandis que les dosages microbiologiques de l'acide folique et de la vitamine B12 peuvent être faussés.

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 déprimeur sur le système nerveux central. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement est symptomatique.

CONSERVATION

On conservera les gélules et les comprimés dans des récipients étanches, 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 tous ces produits soit bien démontrée.

Données cliniques

INDICATIONS

Ces deux médicaments font partie des schémas chimiothérapeutiques antituberculeux actuellement recommandés par l'OMS.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Il existe différentes formulations pour l'utilisation quotidienne et intermittente.

Formulations recommandées

- pour l'utilisation quotidienne
comprimés à 150 mg d'isoniazide + 300 mg de rifampicine
ou 75 mg d'isoniazide + 150 mg de rifampicine
- pour l'utilisation intermittente (trois fois par semaine)
comprimés à 150 mg d'isoniazide + 150 mg de rifampicine

PYRAZINAMIDE

Groupe: antimycobactérien

Comprimés à 400 mg et 500 mg

Généralités

Il s'agit d'un analogue de synthèse du nicotinamide, faiblement bactéricide pour *M. tuberculosis*, mais qui possède 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 deux premiers mois de traitement, tant que persistent les réactions inflammatoires aiguës, et son utilisation a permis de raccourcir la durée du traitement et de réduire le risque de rechute.

Il est facilement absorbé par la voie digestive et 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 principalement métabolisé dans le foie et 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 ET ADMINISTRATION

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

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue
- Insuffisance hépatique grave

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

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

GROSSESSE

Bien que l'innocuité du pyrazinamide pendant la grossesse n'ait pas été établie, on adoptera dans la mesure du possible le traitement de 6 mois à base d'isoniazide, de rifampicine et de pyrazinamide.

EFFETS INDÉSIRABLES

Le pyrazinamide est en général bien toléré. 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, sont fréquentes, mais elles cèdent aux analgésiques courants. La prescription d'un traitement avec administration intermittente de pyrazinamide peut réduire 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. Le traitement est avant tout 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 étanches, à l'abri de la lumière.

STREPTOMYCINE

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 la 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, qui est habituellement de 2 à 3 heures, est beaucoup plus longue chez le nouveau-né, le sujet âgé et l'insuffisant rénal. Elle est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

Données cliniques

INDICATIONS

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

Adultes et enfants:

15 mg/kg (12 à 18 mg) par jour, ou deux à trois 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 des lésions irréversibles du nerf auditif sont possibles. Les sujets âgés et les insuffisants rénaux sont également vulnérables à la toxicité du produit, qui est liée à la dose et résulte de son accumulation. Lorsque les installations permettent de surveiller étroitement les fonctions rénales du malade, il est possible d'administrer la streptomycine à dose réduite chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Là où c'est possible, la concentration sérique sera contrôlée périodiquement et la posologie adaptée de façon que la concentration plasmatique, déterminée juste avant le moment prévu pour la dose suivante, ne dépasse pas 4 mcg/ml.

Il faut porter des gants protecteurs lorsqu'on pratique des injections de streptomycine pour éviter une dermatite par sensibilisation.

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.

Aux doses actuellement recommandées, 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 lupoïdes 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, du cisplatine, de la ciclosporine, de l'acide étacrinique, du furosémide et de la vancomycine.

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

SURDOSAGE

L'hémodialyse peut être utile. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement est symptomatique.

CONSERVATION

Les solutions reconstituées conservent leur efficacité pendant 48 heures à la température ambiante et jusqu'à 14 jours dans le réfrigérateur. La poudre pour usage parentéral doit être conservée dans des récipients étanches, 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-éthanediamine 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 inchangé dans les urines et sous forme de métabolites hépatiques inactifs.

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

Données cliniques**INDICATION**

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes: 15 mg/kg (15 à 20 mg/kg) par jour
 30 mg/kg (25 à 35 mg/kg) trois fois par semaine
 45 mg/kg (40 à 50 mg/kg) deux fois par semaine

Enfants: au maximum 15 mg/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
- Incapacité de signaler des troubles visuels (enfants trop jeunes par exemple)
- 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. Il ne faut pas donner d'éthambutol aux malades trop jeunes ou incapables pour toute autre raison de comprendre cet avertissement.

Dans la mesure du possible, la fonction rénale devra être évaluée avant le traitement.

GROSSESSE

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

Effets indésirables

Une névrite optique liée à la dose peut facilement entraîner une baisse de l'acuité visuelle et de la vision des couleurs. Au début, ces troubles sont en général réversibles, mais le malade peut devenir aveugle si le traitement n'est pas interrompu rapidement.

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 qu'une dialyse soit indiquée ultérieurement. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement est symptomatique.

CONSERVATION

Les comprimés se conservent dans des récipients bien clos.

THIOACÉTAZONE/ISONIAZIDE

Données générales

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. 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 bacilles 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. A peu près un tiers de la dose absorbée par voie orale est excrété inchangé dans les urines. (Voir plus haut les données générales concernant l'isoniazide)

Données cliniques

INDICATIONS

C'est un élément de certains schémas chimiothérapeutiques antituberculeux de longue durée actuellement recommandés par l'OMS.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes: 150 mg de thioacétazone + 300 mg d'isoniazide par jour
 Enfants: 50 mg de thioacétazone + 100 mg d'isoniazide 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 d'autres signes 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 liée à 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 bien clos.

ETHAMBUTOL/ISONIAZIDE

Groupe: antimycobactérien

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

Données générales

Il s'agit d'une association à doses fixes de deux médicaments précédemment décrits, 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 thioacétazone + isoniazide chez les malades souffrant d'effets secondaires dus à la thioacétazone.

RIFAMPICINE/ISONIAZIDE/PYRAZINAMIDE

Groupe: antimycobactérien

Données générales

Il s'agit de deux associations à doses fixes de trois médicaments décrits précédemment, destinées à favoriser l'observance.

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

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

ASSOCIATIONS À DOSES FIXES DE MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX

Les comprimés d'associations à doses fixes (ADF) renferment au moins deux principes actifs. L'utilisation de deux médicaments associés (par ex. la rifampicine et l'isoniazide) s'est répandue et l'on emploie de plus en plus les associations de rifampicine, d'isoniazide et de pyrazinamide.

Avantage des ADF

- Lorsqu'un programme utilise une ADF, les fournisseurs et les malades emploient moins de médicaments antituberculeux isolés. Cela réduit le risque d'apparition de bacilles résistants. Si un programme n'utilise que des ADF, les bacilles resteront sensibles à la rifampicine et à l'isoniazide dans l'éventualité d'une interruption du traitement suivie d'une reprise évolutive de la maladie.
- Les médecins sont plus susceptibles de prescrire des traitements efficaces.
- Les risques d'erreurs de prescription par inadvertance diminuent.
- De nombreux problèmes logistiques provoquant des pénuries sont éliminés. (Les pénuries de médicaments simples ont pour conséquence des malades qui soit reçoivent une monothérapie, soit changent de schéma thérapeutique, ce qui accroît le risque de résistance dans les deux cas).
- L'approvisionnement, la gestion et la manutention des médicaments sont simplifiés. De nombreux programmes au niveau national ou à celui des districts connaissent de gros problèmes liés à un approvisionnement en médicaments inadapté et manquant de coordination. Les commandes, le transport et la conservation entraînent d'énormes frais supplémentaires. Lorsqu'on utilise des associations de principes actifs, il n'y a qu'un ou deux produits à commander, à livrer et à conserver, ce qui permet des économies et accroît l'efficacité.
- Le traitement est plus simple pour le malade, qui doit avaler moins de comprimés. Cela favorise son observance.
- La fourniture de rifampicine seulement sous la forme d'ADF peut entraîner une diminution du marché noir concernant ce principe actif, utilisé alors pour traiter d'autres infections que la tuberculose.

Inconvénients des ADF

- La biodisponibilité des principes actifs, notamment celle de la rifampicine, peut baisser dans ces associations. Ce problème se pose particulièrement lorsque l'on associe la rifampicine à deux autres médicaments. De nombreuses ADF actuellement disponibles peuvent entraîner des concentrations sanguines de rifampicine insuffisantes pour le traitement. La biodisponibilité varie parfois avec les lots de médicaments et à la suite de changements mineurs dans le processus de fabrication. Les programmes devront donc surveiller régulièrement la biodisponibilité des principes actifs dans les ADF, et notamment celles de l'isoniazide et de la rifampicine. L'OMS et l'UICMTR ne recommandent l'utilisation de ces associations que si des études chez l'homme ont fait la preuve d'une biodisponibilité satisfaisante de la rifampicine.

- Les chimiothérapies utilisant actuellement des ADF sont plus coûteuses. Néanmoins, dans la perspective plus générale du programme, il y aura des économies à long terme car moins de malades développeront des tuberculoses à bacilles résistants et auront besoin des schémas de retraitement plus chers. Il se pourrait que les prix des ADF baissent à mesure que leur utilisation se répandra.
- Il arrive parfois qu'il faille ajuster la posologie en fonction du malade, ou modifier le traitement lorsque de graves effets secondaires apparaissent. Les programmes ayant recours aux ADF auront donc besoin d'une quantité limitée de médicaments isolés pour que les médecins responsables puissent alors adapter leurs prescriptions aux cas particuliers.

Choix des ADF

- La formulation optimale d'une ADF choisie par un programme dépend du poids moyen des patients et des schémas thérapeutiques utilisés (administration quotidienne ou intermittente).
- On conseille en général que chaque programme ne choisisse qu'une ADF, afin d'éviter des problèmes de gestion de stock et de confusion entre les différentes formulations.
- Si un programme utilise plusieurs ADF, la couleur et la forme des comprimés doivent être différentes pour chaque formulation afin d'éviter les confusions.
- Il existe actuellement plusieurs ADF, et il est probable que les fabricants en produiront davantage, y compris des associations comportant quatre principes actifs.

Utilisation quotidienne ou intermittente des ADF

Le poids de la plupart des malades antituberculeux tombe entre certaines limites, par ex. 45-55 kg. Le nombre de comprimés d'ADF recommandés pour les malades dépend des limites de poids fixées par chaque pays et des formulations particulières d'ADF fournies par le PNAT. Les tableaux 11 et 12 montrent des exemples pour l'utilisation, quotidienne ou intermittente, d'ADF chez des malades dont le poids se situe entre 45 et 55 kg.

Lectures complémentaires

Moulding T, Asim K. Fixed dose combinations of antituberculous medications to prevent drug resistance. Ann Intern Med 1995; 122: 951-954

Acocella G. Studies of bioavailability in man. Int Bulletin Tuberc Lung Disease 1989; 64: 40-42.

The promise and the reality of fixed-dose combinations with rifampicin. Déclaration conjointe de l'Union internationale contre la Tuberculose et le Programme OMS de Lutte mondiale contre la Tuberculose. Tuberc. Lung Dis 1994; 75: 180-181.

Tableau 11. Exemples de l'utilisation quotidienne d'ADF convenant à des patients dont le poids se situe entre 45 et 55 kg

Schémas thérapeutiques

CATÉGORIE DE TRAITEMENT	PHASE INITIALE	PHASE D'ENTRETIEN
Catégorie I	2 ERHZ or 2 SRHZ	4 RH or 6 EH (or 6 TH)
Catégorie II	2 SERHZ/1 ERHZ	5 ERH
Catégorie III	2 RHZ	4 RH or 6 EH (or 6TH)

Phase initiale

Médicaments	Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide 150mg 75mg 400mg	Ethambutol 400 mg	Streptomycine 1g (ampoule)
Dose quotidienne (mg)	450 + 225 + 1200	1000	750
Quantité	3 comprimés	2 1/2 comprimés	3/4 ampoule

Phase d'entretien

Médicaments	Rifampicine + Isoniazide 150mg 75mg	Ethambutol 400mg	Ethambutol + Isoniazide 400mg 150mg	Thioacétazone + Isoniazide 150mg 300mg
Dose quotidienne (mg)	450 +225	800	800 + 300	150 + 300
Quantité	3 comprimés	2 comprimés	2 comprimés	1 comprimé

Tableau 12. Exemples d'utilisation trois fois par semaine d'ADF convenant à des patients dont le poids se situe entre 45 et 55 kg.

Schémas thérapeutiques

CATÉGORIE DE TRAITEMENT	PHASE INITIALE	PHASE D'ENTRETIEN
Catégorie I	2 E ₃ R ₃ H ₃ Z ₃ or 2 S ₃ R ₃ H ₃ Z ₃	4 R ₃ H ₃
Catégorie II	2 SERHZ/ 1 E ₃ R ₃ H ₃ Z ₃	5 E ₃ R ₃ H ₃
Catégorie III	2 R ₃ H ₃ Z ₃	4 R ₃ H ₃

Phase initiale

Médicaments	Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide 150mg 150mg 500mg	Ethambutol 400 mg	Streptomycine 1g (ampoule)
Dose (mg)	450 + 450 + 1500	1600	1g (or 750mg)
Quantité	3 comprimés	4 comprimés	1 ampoule

Phase d'entretien

Médicaments	Rifampicine + Isoniazide 150mg 150mg	Ethambutol 400mg
Dose (mg)	450 + 450	1600
Quantité	3 comprimés	4 comprimés

MÉDICAMENT	PRÉSENTATION/DOSAGE		QUANTITÉ	PRIX UNICEF ^(a) (\$EU)	PRIX LE PLUS BAS POSSIBLE ^(b) (\$EU)
Isoniazide	Comprimés	100 mg	1 000	2.89	2.30
		300 mg	1 000	8.45	5.80
Rifampicine	Gélules ou comprimés	150 mg	1 000	39.0	33.0 (1995)
		300 mg	1 000	56.2	57.4 (1995)
Pyrazinamide	Comprimés	500 mg	1 000	35.07	31.5
Ethambutol	Comprimés	400 mg	1 000	25.06	18.3
Streptomycine	Poudre pour injection	1 g de streptomycine base en ampoule	100	22.7	7.3
		solution aqueuse	100	3.14	2.67
	seringue et aiguille à jeter	unité	100	-	2.8
Thiocetazone + isoniazide	Comprimés	50 mg + 100 mg	1 000	4.52	3.62
		150 mg + 300 mg	1 000	10.33	7.35
Ethambutol + isoniazide	Comprimés	400 mg + 150 mg	1 000	-	22
Rifampicine + isoniazide	Comprimés	150 mg + 100 mg	1 000	-	24
		300 mg + 150 mg	1 000	-	55
Rifampicine + isoniazide + pyrazinamide ^(c)	Comprimés	120 mg + 50 mg + 300 mg	1 000	-	40

^(a) Pour obtenir le prix franco à bord (FOB) des achats effectués par l'intermédiaire de l'UNICEF, ajouter 6% au prix indiqués dans la *Liste des prix des médicaments essentiels de l'UNICEF, janvier-juin 1996* [adresse: Supply division, UNICEF PLADS, Freeport, DK 2100, Copenhague, DANEMARK. Télécopie 45/3526.94.21].

^(b) En général le prix FOB (y compris les frais de manutention et à l'exclusion de l'assurance et du fret): tarifs spéciaux de 1996 (sauf indication contraire) appliqués aux organismes d'aide internationale pour les programmes nationaux. Voir d'autres prix dans: *International drug price indicator guide, Management Sciences for Health, 1995*. [adresse: MSH, Drug management programme, 1655 North Fort Myer Drive, Suite 920, Arlington, VA 22209-3108, Etats-Unis d'Amérique. Télécopie (703) 524-7898].

^(c) Disponible dans cette formulation auprès de fournisseurs privés dont certains n'ont pas de buts lucratifs.



COÛT DES SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES RECOMMANDÉS

PHASE INITIALE ^{(a) (b)}	COÛT ^(c) (\$EU)	PHASE D'ENTRETIEN ^{(a) (b)}	COÛT ^(c) (\$EU)
2 ERHZ	19.3	4 RH	15.4
2 SRHZ	32.6 ^(d)	4 R ₃ H ₃	6.6
2 E ₃ R ₃ H ₃ Z ₃	9.5	6 TH	2.0
2 S ₃ R ₃ H ₃ Z ₃	14.2 ^(d)	6 EH	11.2
2 RHZ	14.5		
2 R ₃ H ₃ Z ₃	7.0		
2 SERHZ/1 ERHZ	46.4 ^(d)	5 ERH	27.2
2 SERHZ/1E ₃ R ₃ H ₃ Z ₃	42.3 ^(d)	5 E ₃ R ₃ H ₃	14.6

^(a) Les médicaments utilisés pour ces schémas thérapeutiques sont symbolisés classiquement par les lettres suivantes: H = isoniazide; R = rifampicine; S = streptomycine; Z = pyrazinamide; T = thioacétazone; E = éthambutol.

^(b) Le nombre précédant la première lettre indique la durée en mois de la phase du traitement (phase initiale ou d'entretien); le nombre qui suit la lettre représente le nombre de prises hebdomadaires si le traitement est intermittent.

^(c) Sur la base du coût approximatif des médicaments pour le traitement d'un adulte de plus de 50 kg, calculé d'après le tarif de l'UNICEF pour 1996 et comprenant des frais de manutention de 6%.

^(d) Inclut le prix de l'eau stérile injectable et des seringues jetables.

© Organisation mondiale de la Santé (1997)

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation.

Il peut être cependant librement revu, résumé, reproduit ou traduit, en partie ou en totalité, mais pas pour la vente, ni pour une utilisation s'associant à des fins commerciales.

Veillez vous adresser au Programme de la lutte contre la Tuberculose de l'Organisation Mondiale de la Santé, à Genève, Suisse, afin d'obtenir l'autorisation de reproduire ou de traduire toute l'œuvre ainsi qu'à des fins commerciales. Le Programme pourra mettre à votre disposition les mises à jour, les projets pour les nouvelles éditions et les réimpressions, les adaptations régionales et les traductions qui sont déjà disponibles.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

Imprimé en Italie
Designer: Jotto Associati s.a.s. - Biella - Italie
Acrobat: Francesco Rivetti - Biella - Italie

